



UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES FONDAMENTALES - SANTÉ N°619

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Discipline : CHIMIE

Spécialité : Chimie Organique

Présentée et soutenue par

AURELIEN COELHO

Le 12 décembre 2022

Synthèse asymétrique de structures cycliques impliquant des composés organométalliques chiraux

Thèse dirigée par **JEAN-LUC VASSE**

M. Jean-Luc Vasse,	Maître de Conférences HDR,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	Directeur de Thèse
M. Jean-François Brière,	Directeur de Recherche,	Université de Rouen Normandie,	Président
Mme Laurence Miesch,	Directeur de Recherche,	Université de Strasbourg,	Rapportrice
M. Vincent Dalla Libera,	Professeur,	Université Le Havre Normandie,	Rapporteur
M. Jean-Bernard Behr,	Professeur,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	Examinateur
Mme Erika Bourguet,	Maître de Conférences HDR,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	Examinatrice

JURY





UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES FONDAMENTALES - SANTÉ N°619

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Discipline :

Spécialité :Chimie Organique

Présentée et soutenue par

AURELIEN COELHO

Le 12 décembre 2022

Synthèse asymétrique de structures cycliques impliquant des composés organométalliques chiraux

Thèse dirigée par **JEAN-LUC VASSE**

M. Jean-Luc Vasse,	Maître de Conférences,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	Directeur de Thèse
M. Jean-François Brière,	Directeur de Recherche,	Université de Rouen Normandie,	Président
Mme Laurence Miesch,	Directeur de Recherche,	Université de Strasbourg,	Rapportrice
M. Vincent Dalla Libera,	Professeur,	Université Le Havre Normandie,	Rapporteur
M. Jean-Bernard Behr,	Professeur,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	Examinateur
Mme Erika Bourguet,	Maître de Conférences HDR,	Université de Reims Champagne-Ardenne,	Examinatrice

JURY

A la mémoire de mon grand-père Lazaro,

A la mémoire de ma grand-mère Maria Fatima,

Remerciements

La thèse est une expérience très enrichissante qui peut faire peur au premier abord. Mais avec l'envie et la passion on y arrive.

Je voudrais remercier, tout d'abord, les membres du jury, Mesdames **Miesch** et **Bourguet**, ainsi que Messieurs **Brière**, **Dalla Libera** et **Behr**, qui ont accepté de juger ce travail.

Merci à tous les membres de l'ICMR pour leur accueil durant ces trois dernières années. Merci aux enseignants de l'université de Reims qui ont participé à ma formation de chimiste depuis la première année de licence.

Merci à l'université de Reims Champagne-Ardenne et à l'école doctorale SFS.

Merci à **Sophie** et **Sonia** d'Innov'Orga pour vos prêts de produits et votre bonne humeur.

Merci à Julien Courbet et son équipe, un véritable plaisir à écouter chaque matin sur RTL.

Un grand merci également à l'équipe technique, sans eux ce travail ne serait pas le même. **Alexis,** l'homme à tout faire de l'ICMR, merci pour les analyses en masse et en HPLC, ainsi que tous tes conseils au quotidien et ta sympathie. **Carine** également pour les analyses en masse et toujours avec le sourire. **Agathe** et **Anthony** pour vos explications techniques en RMN et votre bonne humeur.

Merci à l'équipe MSO : **Fabienne et Emmanuel** pour votre accueil, pour vos précieux conseils. **Fabien** et **Jean-Bernard** pour votre soutien indéfectible et incommensurable au cours de ces années. Et j'espère avoir remis en place tout ce que j'ai pu emprunter dans vos laboratoires.

Je voudrais remercier tous les doctorants et post-doctorants, que j'ai eu la chance de côtoyer lors de ces dernières années au laboratoire et en dehors. On a surement pris quelques kilos. **Andrés, Arthur, Laura, Judith, Gatien, Basile, Nathan, Mathieu, Morgane, Rémi**. Une pensée particulière pour **Vivien** et **Mohammed** qui me supportent depuis la licence. Merci à vous. Je vous souhaite à tous le meilleur pour la suite.

Je remercie mes parents, mon frère, ma famille, mes amis même s'ils n'ont pas forcément compris ce que je faisais réellement. Merci pour votre soutien.

Un grand merci à **Jean-Luc**, qui a été bien plus qu'un directeur de thèse ou un mentor toutes ces années. L'une des personnes les plus bienveillantes que je connaisse. Ce fut un réel plaisir de te connaitre et de te côtoyer. J'ai beaucoup appris à tes côtés. J'espère avoir été à la hauteur tout au long de la thèse.

Pour finir, je remercie **Mélanie** qui est un soutien au quotidien depuis plus de 10 ans. Sans elle je n'en serais pas là. Merci.

Table des matières

Table des matières

Abréviations	1
Présentation de l'étude	5
Chapitre I : Introduction générale	9
I. La chimie du Zirconium : Généralité	11
I.1. Propriétés générales	11
I.2. Les différents types de mécanismes en chimie du zirconium	
I.2.1. Les interactions avec des paires électroniques non-liantes	
I.2.2. Les interactions avec des liaisons π	
I.2.2. Les interactions avec des liaisons σ : σ -métathèse	13
I.3. Polymérisation Ziegler-Natta	14
1.4. Les réactions d'hydrométallation	16
I.4.1. Généralités sur l'hydrométallation	16
I.4.2. Hydroalumination	17
I.4.3. Hydrosilylation	
I.4.4. Hydrocupration	19
I.4.5. Hydroboration	20
I.5. La réaction d'hydrozirconation	20
I.5.1. Régiosélectivité de l'hydrozirconation	20
I.5.2. Halogénolyse	22
I.5.3. Transmétallation des zirconocènes issus de l'hydrozirconation	22
I.6. Réactivités des organozirconocènes	23
I.7. Le réactif de Negishi	24
1.7.1. Le fragment Cp ₂ Zr (+II)	24
1.7.2. Protocole de Negishi	25
1.7.3. Applications en synthèse	25
II. Le réactif de Schwartz	26
II.1. Préparation et découverte	26
II.2. Cyclisation de zirconocènes	29
II.3. Réaction d'acylation	

II.5. Hydrozirconation de nitrile et d'imine	31
II.6. Réduction des aldéhydes et cétones	32
II.7. Réduction de thiocétone/ phosphine oxide/sulfide	
II.8. Réduction des amides et esters	34
II.9. Transmétallations	
Transmétallation Zirconium 🗲 Cuivre	
Transmétallation Zirconium ᢣ Aluminium	
Transmétallation Zirconium 🗲 Zinc	
II.10. Utilisation de zirconocènes dans les couplages croisés	39
Zirconium → Nickel	40
Zirconium 🗲 Palladium	41
Zirconium 🗲 Cuivre	41
IV. Présentation du sujet de thèse	43
Chapitre II : Synthèse de cyclopentanes disubstitués	45
I. Introduction	47
I.1. Les cyclopentanes	47
I.2. Formation des cyclopentanes	47
I.2.1. Cyclisation par métathèse	47
I.2.2. Cyclisation par voie radicalaire	48
I.2.3. Cyclisation impliquant des métaux de transition	48
I.2.4. Cyclisation via une déprotonation	50
I.2.5. L'Hydrométallation	50
I.2. Cyclisation via une hydrométallation	51
I.2.1. Les cyclopropanes à partir d'un vinylépoxyde	51
I.2.2. Les cyclopentanes à partir d'époxyde	51
I.2.3. Les cyclopropanes à partir de cétones α, β-insaturées	52
I.2.4. Stratégie de formation de carbocycles via une hydrozirconation	53
I.2.5. Les cyclopropanes à partir d'alcynes	53
I.2.6. Les cyclopropanes à partir d'éthers homoallyliques	53
I.2.7. Les cyclopentylamines à partir d'oxazolidines	55
I.2.8. Les vinylcyclopentanes à partir de diènes	56
I.2.9. Préparation d'oléfines à partir d'éthers homoallyliques	56

I.3. Objectif de l'étude	57
II. Résultats et discussions	59
II.1. Essai préliminaire : choix du groupement partant et de l'acide de Lewis	59
II.2. Synthèse d'une gamme de cyclopentanes bi-aryliques	62
II.3. Synthèse de cyclopentanes fonctionnalisés	65
II.4. Synthèse de cyclopentanes possédant un carbone quaternaire	69
II.5. Hypothèse mécanistique	76
II.6. Valorisation de composés	81
II.7. Synthèse de cyclopentanes énantioenrichis	84
III. Conclusion	92
Chapitre III : Synthèse de bromo-aldéhydes et de cyclopentanals	95
I.Introduction	97
I.1. Hydrofonctionnalisation d'alcènes par hydrometallation	97
I.1.1 Hydroboration sélective des alcènes terminaux	97
I.1.2. Hydrohalogénation d'alcènes terminaux	100
I.1.3. Hydroacylation d'alcènes terminaux	
I.2. Réactivité des amides avec le réactif de Schwartz	101
I.2.1. Réduction d'amides tertiaires en aldéhydes	101
I.2.2. Réduction d'amides secondaires/primaires en aldéhydes	
I.2.3. Réduction d'amides de Weinreb	
I.2.4. Allylation direction d'amide	
I.3. Méthodes alternatives de réduction des amides	103
I.3.1. Stratégie de Charette	
I.3.2. Réduction par hydrosilylation	
I.3.3. Réduction par hydrogénolyse	105
I.3.4. Réduction par des hydrures de bore	105
I.3.5. Réduction en énamine	106
I.3.6. Réduction en imine	
I.3.7. Réduction en alcool	
I.4. Objectif de thèse chapitre III	
II. Résultats et discutions	
II.1. Synthèse d'un amide modèle	

II.2. Optimisation de la réaction d'halogénation	109
II.3. Synthèse des substrats III-1	110
II.4. Synthèse de bromopentanals	112
II.5. Synthèse de bromo-esters α,β-insaturés	113
II.6. Synthèse des substrats III-5	114
II.6.1. Addition de Michael asymétrique	115
II.6.2. Addition de Michael avec des organocuprates	116
II.7. Synthèse de bromohexanals	
II.8. Applications à partir des bromoaldéhydes	120
II.9. Synthèse de cyclopentanals et de dihydropyranes	123
II.10. Dédoublement cinétique du 6-bromo-3-phénylhexanal	125
II.11. Synthèse d'amides non-racémiques	127
II.12. Applications à partir des cyclopentanals	129
III. Conclusions	131
CHAPITRE IV : SYNTHESE DE CYCLOPENTANAMINES ET DE CYCLOPENTANOLS	133
I. Introduction	135
I.1. Les cyclopentanamines et les cyclopentanols	135
I.2. Synthèse de cyclopentanamines	135
I.2.1. Amination réductrice	136
I.2.2. A partir de cyclopentanols	137
I.2.3. Addition 1,4 d'une amine sur un cyclopentylester α , β -insaturé	137
I.2.4. Réduction de cyclopentylénamines	138
I.2.5. Ouverture de cyclopentylaziridines	138
I.2.6. Formation par métathèse cyclisante	139
I.2.7. Réaction domino nitro-Michael/Michael	139
I.2.8. Ouverture des oxazolidines	140
I.3. Synthèse des cyclopentanols	140
I.3.1. Cyclisation par métathèse	140
I.3.2. Cyclisation à partir d'allènes	141
I.3.2. Cyclisation via l'ouverture d'époxyde	141
1.3.3. Préparation de cyclopentanol par oxydation d'un organoborane	142
I.3.4. Cyclisation par voie radicalaire	

I.4. La fonction amide	
I.5. Activation de la fonction amide	
I.5.1. Chlorure d'imidoyle	
I.5.2. Céténinium	
I.5.3. Les imides	
I.8. Objectif thèse chapitre IV	
II. Résultats et discutions	
II.1. Faisabilité de la réaction	
II.4. Optimisation de l'acide de Lewis	
II.3. Optimisation de l'amide	
II.5. Hypothèse mécanistique	
II.6. Synthèse des substrats	
II.7. Synthèse des cyclopentanols IV-8	
II.8. Accès aux cyclopentanamines	
II.9. Applications synthétiques	
II.10. Substrats en version non racémique	
II.11. Accès aux cyclopentanols et aux cyclopentanamines en version n	on racémique 161
II.12. Applications en version non racémique	
II.13. Extension aux cycles à 6 : synthèse des substrats	
II.14. Extension aux cycles à 6 : synthèse des substrats (add 1, 4)	
II.15. Diastéréo-induction, hypothèse mécanistique	
III. Conclusion	
Conclusion et perspectives	
Partie expérimentale, chapitre II	
Partie expérimentale, chapitre III	
Partie expérimentale, chapitre IV	
Références bibliographiques	
Publications Personnelles	

Abréviations

Abréviations

Α

AcOEt : Acétate d'éthyle A.L. : Acide de Lewis Aq. : Aqueux Ar : aromatique

В

Bn : Benzyle Bu: Butyle Bz : Benzoyle

С

Cp : Groupement cyclopentadiényle Cp*: n5-Pentaméthylcyclopentadiényle

D

 Δ : Déplacement chimique DCM : Dichlorométhane DMAP: 4-(diméthylamino)pyridine DMF : Diméthylformamide DMSO : Diméthylsulfoxyde

Ε

e.e. : Excès énantiomérique Μ e.d. : Excès diastéréoisomérique M : Masse moléculaire Et : Ethyle MAO : Méthylaluminoxane E.P. : Ether de pétrole Me : Méthyle éq. : Equivalent

F

Fc : Groupement ferrocényle

G

G.P : groupement protecteur

н

HPLC : High Performance Liquid Chromatography H-DIBAL : Hydrure de di-iso-butylaluminium

L

i-Bu : isobutyl IC : Ionisation Chimique **IE** : Impact Electronique *i*-Pr : isopropyle

L

LAH : Hydrure de lithium et d'aluminium LDA : Diisopropylamidure de lithium LiHMDS : Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

Ms : Mésyle (méthanesulfonate)

Ν

Ρ

NBS : N-Bromosuccinimide NCS : N-Chlorosuccinimide Nu : Nucléophile

TBDPSCI :Chloruredetert-butyldiphénylsilylane

TFA : Acide trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

TMSOTf : Trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle

Ζ

[Zr] : Cp₂ZrCl

PCC : Chlorochromate de pyridinium Pd/C : Palladium sur charbon Ph : phényle PMB: *para*-Méthoxybenzyle Pd(OH)² : Hydroxyde de palladium Py : Pyridine

R

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire r.d. : Rapport diastéréoisomérique Rdt : Rendement Rf : Rapport frontal

S

SM : Spectrométrie de Masse SN1 : Substitution nucléophile du premier ordre SN2 : Substitution nucléophile du second ordre

Т

t.a. : Température ambiante

TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium trihydraté

TMAF : Fluorure de tétraméthylammonium

TBDMSCI Chlorure de *tert*butyldiméthylsilylane

Présentation de l'étude

Présentation de l'étude

Dans le contexte de la recherche d'une grande diversité structurale pour l'élaboration de molécules biologiquement actives, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse permettant la construction de briques moléculaires cycliques continue de susciter un intérêt constant. Parmi les processus cyclisants classiques, se distinguent les approches impliquant l'activation séquentielle des deux sites impliqués dans la création de la liaison de fermeture.

Dans le cas de la création d'une liaison C_{sp3}-C_{sp3}, la génération du pôle nucléophile peut être envisagée par déprotonation, toutefois l'emploi d'une base trop forte peut se révéler incompatible avec certains groupes fonctionnels. Dans une démarche alternative, nous avons privilégié une étape d'hydrométallation pour générer ce centre nucléophile, plus précisément la réaction d'hydrozirconation d'un fragment alcène terminal. L'étape de cyclisation est ensuite promue par activation par un acide de Lewis d'un centre électrophile latent présent sur l'alcène.

Dans ce manuscrit nous aborderons les déclinaisons de cette séquence hydrozirconation / activation.

Dans un premier temps, la préparation de cyclopentanes trans 1,2-disubstitués à partir 5méthoxy pentènes (a) schéma 1). Dans un second volet, nous décrirons la préparation de 6bromo-hexanal par bromation d'un bis-zirconocène généré à partir d'un amide de Weinreb insaturé (b) schéma 1). Enfin un dernier chapitre traitera de la préparation de cyclopentanols et de cyclopentanamines trans-substitués en position 2 par activation d'un bis-zirconocène homologue (c) schéma 1).





Chapitre I : Introduction générale

I. La chimie du Zirconium : Généralité

I.1. Propriétés générales

Le zirconium (Zr) est un métal de transition de la colonne IV de la classification périodique, où figurent également le titane et l'hafnium, dont les principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau 1. Il est principalement extrait de la lithosphère, dont il compose 0,022% (3 fois plus abondant que le cuivre), essentiellement sous forme de zircon (ZrSiO₄) et de zircone (ZrO₂).

Numéro atomique	40
Masse atomique	91.22
Configuration électronique	[Kr] 4d2 5s2
Composition isotopique	90Zr (51.46%), 91Zr (11.23%), 92Zr
	(17.11%),
	94Zr (17.40%), 96Zr (2.8%)
Electronégativité	1.4 (échelle de Pauling)

Tableau I-1. Caractéristique principale du zirconium

Le degré d'oxydation le plus commun du zirconium est (+IV), c'est notamment le cas du réactif de Schwartz (ZrCp₂(H)Cl). Il existe également de nombreux complexes de zirconium (+II), tel que Cp₂Zr(PMe₃)₂. Les degrés d'oxydation (+I) et (+III) du zirconium sont beaucoup plus rares.

Le zirconium se classe parmi les métaux de transition pauvres en électrons, dit précoces, de très nombreux complexes décrits et utilisés sont des zirconocènes, les électrons apportés par les cyclopentadiényles permettant de compenser cette pauvreté électronique.

La source la plus commune pour accéder aux complexes de zirconium est le dichlorure de zirconocène (**Figure I-1**). Ce complexe à 16 électrons, au degré d'oxydation (+IV), possède une orbitale vacante, qui va conditionner la majorité des réactions possibles avec les zirconocènes, en permettant l'interaction avec différents donneurs d'électrons.



Figure I-1. Dichlorure de zirconocène

I.2. Les différents types de mécanismes en chimie du zirconium

Il existe trois grands types de processus élémentaires en chimie du zirconium : les interactions avec des paires électroniques non-liantes, les interactions avec des liaisons π , et les interactions avec des liaisons σ .

I.2.1. Les interactions avec des paires électroniques non-liantes

Ce type de réactivité est rencontré lors de la formation de complexes, ou encore lors de complexations avec des phosphines (**Schéma I-1**).



L = ligand

Schéma I-1. Interaction avec une paire électronique non-liante

I.2.2. Les interactions avec des liaisons $\boldsymbol{\pi}$

La chimie des zirconocènes repose principalement sur un processus impliquant des interactions avec des systèmes π . Trois sous-classes de réactions peuvent être distinguées : les π -complexations, les hydrozirconations et les carbozirconations.

Les réactions de π -complexation :

Les réactions de π -complexation sont réalisables sur les complexes d2. Les complexes Cp₂Zralcènes/alcynes résultent de cette interaction, ils sont hybrides entre les deux formes limites métallacycle (complexe σ) et complexe π (**Schéma I-2**).



Schéma I-2. Interaction avec des liaisons π : π -complexation

L'hydrozirconation :

La réaction d'hydrozirconation est une insertion d'un ligand insaturé dans la liaison Zr-H. Cette réaction est possible sur un certain nombre de substrats tels que des alcènes, des alcynes, des nitriles, des carbonyles etc (**Schéma I-3**). L'hydrozirconation sera davantage développée dans la partie (**I.3**) de ce chapitre.



Schéma I-3. Interaction avec des liaisons π : hydrozirconation

Les carbozirconations :

Le dernier type d'interaction avec des électrons π , est la réaction de carbozirconation, qui est également une insertion de ligand. La réaction de carbozirconation est généralement plus favorable que la décarbozirconation (**Schéma I-4**).



Schéma I-4. Interaction avec des liaisons π : carbozirconation

I.2.2. Les interactions avec des liaisons σ : $\sigma\text{-métathèse}$

Ce processus est souvent observé dans la chimie du zirconium, c'est notamment le mécanisme qui intervient dans la transmétallation (métathèse de liaison σ) ou la β -fragmentation (**Schéma I-5**).

$$L_nCp_2Zr - X + Y - Z - L_nCp_2Zr - Y + X - Z$$

Schéma I-5. Interaction avec des liaisons σ

Historiquement, les premières applications des zirconocènes concernent des réactions de polymérisation.

I.3. Polymérisation Ziegler-Natta

En 1955, Ziegler a mis au point une méthode de polymérisation d'oléfines à partir de triéthylaluminium. La réaction est possible en présence de nickel à haute température et forte pression.

Ces conditions n'étant pas idéales, Zieger a optimisé cette procédure en testant une gamme de métaux de transition. Ceci a permis de réaliser la polymérisation à température et pression ambiante en utilisant TiCl₄ et AlEt₂Cl.

Natta¹ a lui mis au point une réaction de polymérisation stéréosélective du propène en polypropylène (**Schéma I-6**).



Schéma I-6. Polymérisation stéréosélective du propène

De nombreuses équipes de recherche se sont penchées sur cette réaction et l'ont optimisée. Sinn² a développé une méthode en utilisant du Cp₂ZrCl₂ et le méthylaluminoxane. En revanche, les polymères obtenus présentent une répartition aléatoire des substituants Me (**Schéma I-7**).

¹ G. Natta, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1956**, 65, 541.

² V. Andresen, H. Cordes, J. Herwig, W. Kaminsky, A. Merck, R. Mottweiler, J. Pein, H. Sinn, H. Vollmer, *Angew. Chem.*, **1976**, 88, 689.



Schéma I-7. Polymérisation du propène via la procédure de Sinn

Le mécanisme³ proposé pour la polymérisation implique une réaction initiale rapide d'échange de ligands entre le Cp₂ZrCl₂ et le MAO qui mène au complexe monométhylique Cp₂ZrCH₃Cl **I-A**. L'excès de MAO conduit à l'intermédiaire cationique active **I-B**. Ce cation, en présence d'un alcène, donne le complexe π **I-C** lequel s'allonge par des insertions successives formant la chaîne alkyl zirconocènes. Ces intermédiaires ont été identifiés par des études en RMN et en masse (**Schéma I-8**).⁴



Schéma I-8. Mécanisme de la polymérisation d'oléfines catalysée par un zirconocène

Cette aptitude à activer les systèmes π , constitue le socle de la chimie des zirconocènes qui a pris son essor dans le milieu des années 1970.

³ W. Kaminsky, R. Steiger, *Polyhedron*, **1988**, 7, 2375.

⁴ L.S. Santos, J. Braz. Chem. Soc., **2011**, 22, 1827.

1.4. Les réactions d'hydrométallation

I.4.1. Généralités sur l'hydrométallation

La réaction d'hydrométallation, s'effectue selon deux étapes élémentaires : coordination du composé insaturé avec le métal puis insertion migratoire [1,2] permettant la création conjointe d'une liaison C-H et d'une liaison C-M (**Schéma I-9**). Cette réaction est un processus réversible, dont l'évolution inverse, la β -H-elimination (abstraction) est plus favorable avec la majorité des métaux de transition. Dans le cas de l'hydrozirconation, cet équilibre est très largement déplacé vers la formation du zirconocène à condition que ce dernier ne soit pas trop encombré.



Schéma I-9. Hydrométallation des alcènes

La liaison C-M peut ensuite être impliquée dans différentes fonctionnalisations. Le processus global peut être assimilé formellement à une hydro-fonctionnalisation avec création de liaisons C-C, C-X, C-CO, C-C=N, etc, liaisons très importantes en chimie organique. Il existe de nombreuses variantes de l'hydrométallation, les plus courantes sont certainement les réactions d'hydroboration, d'hydrosilylation, d'hydroalumination mais également d'hydrozirconation. Dans certains cas, une catalyse par des métaux de transition est indispensable pour réaliser ces réactions. On peut citer les catalyseurs au Platine⁵, Rhodium⁶ ou au Palladium⁷ qui ont été très étudiés dans la littérature.

⁵ X-H. Yu, K. Cao, Y. Huang, J. Yang, J. Lib, G. Changa, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 4585.

⁶ X-Y. Bai, W. Zhao, X. Sun, B-J. Li, J. Am. Chem. Soc., **2019**, 141, 50, 19870.

⁷ T. Matsuda, H. Kirikae, *Organometallics*, **2011**, 30, 15, 3923.

I.4.2. Hydroalumination

L'hydroalumination d'alcènes et d'alcynes est très référencée dans la littérature. Elle met en jeu des hydrures d'aluminium, ou encore des trialkylaluminiques et permet de former des composés organoaluminiques (**Schéma I-10**)⁸.



Schéma I-10. Hydroalumination d'alcènes catalysée par un complexe de zirconium

Dans cette étude, Negishi a proposé un mécanisme possible dans le cas de l'octène. Dans un premier temps, le Cp₂ZrCl₂ et le triisobutylalane (TRIBAL) échangent un ligand (Cl \leftrightarrow i-Bu). Le chloroisobutylzirconocène subit alors une β -élimination avec perte d'isobutène pour générer le réactif de Schwartz, qui effectue l'hydrozirconation de l'octène. Un ultime échange de ligands (octyl \leftrightarrow Cl) entre l'octylchlorozirconocène et le chlorodiisobutylalane, issu de la première transmétallation conduit à l'organoalane avec régénération du Cp₂ZrCl₂ (**Schéma I-11**).



Schéma I-11. Hydroalumination de l'octène catalysée par Cp₂ZrCl₂

⁸ E. Negishi, T. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 1501.

En parallèle, la réaction de carboalumination d'alcènes ou d'alcynes catalysée par le zirconium a été élaborée⁹. Cette réaction permet d'accéder à une vaste gamme d'alcènes et d'alcanes fonctionnalisés.

I.4.3. Hydrosilylation

L'hydrosilylation compte parmi les plus importants procédés industriels en synthèse organique. Elle donne accès à des composés organosilylés fonctionnalisés couramment utilisés pour la production d'agents silylés de réticulation et des polymères.¹⁰

Des catalyseurs ont été développés pour accéder aux deux régioisomères de manière distincte. Les catalyseurs à base de métaux de transition tardifs tels le Ni, le Pd, ou le Pt ont tendance à donner majoritairement une sélectivité Markovnikov dans le cas des vinylarènes. Tandis que les catalyseurs précoces du groupe IV mènent uniquement aux produits anti-Markovnikov pour les mêmes substrats (**Schéma I-12**)¹¹.



Schéma I-12. Hydrosilylation régiosélective catalysée

⁹ E. Negishi, Bull. Chem. Soc. Jpn., **2007**, 80, 233.

¹⁰ M. Zaranek, P. Pawluc, ACS Catal., **2018**, 8, 9865.

¹¹ T. Takahashi, M. Hasegawa, N. Suzuki, M. Saburi, C.J. Rousset, P. E. Fanwick, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8564.

Takahashi¹² a réalisé une étude sur la réaction d'hydrosilylation catalysée par Cp₂ZrCl₂. Il est possible d'obtenir exclusivement le produit d'addition Markovnikov et anti-Markovnikov, en fonction de l'ordre d'incorporation de l'alcène ou du dérivé silylé (**Schéma I-13**)



Schéma I-13. Hydrosilylation catalysée par Cp₂ZrCl₂

I.4.4. Hydrocupration

L'hydrocupration d'alcènes constitue une méthode efficace pour générer des espèces nucléophiles. Dans le cas de vinylboronates, un gem-borocuprate peut être obtenu énantiosélectivement en présence de la diphosphine L. Ce dernier, peut être couplé avec un aldéhyde avec rétention de configuration et de manière hautement diastéréosélective (**Schéma I-14**)¹³.



Schéma I-14. Hydrocupration d'alcènes de bore

 ¹² Y. Ura, G. Gao, B. Bao, M. Ogasawara, T. Takahashi, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 23, 4804.
¹³ W. J. Jang, J. Yun, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2018**, 130, 12292.

I.4.5. Hydroboration

Le bore est un métalloïde analogue du silicium. La réaction d'hydroboration est également très décrite dans la littérature et sera décrite au chapitre III (page 97).

I.5. La réaction d'hydrozirconation

I.5.1. Régiosélectivité de l'hydrozirconation

Dans le cas de l'hydrure de chlorozirconocène (réactif de Schwartz), le processus inverse de βélimination étant moins favorable, l'hydrozirconation des alcènes devient un processus favorable. Ainsi la réaction d'hydrozirconation procède de manière efficace selon un mode de *syn* addition avec une sélectivité anti-Markovnikov, permettant de générer aisément un zirconocène. Cependant, cette réaction demeure sensible à l'encombrement et se voit favorisée dans le cas des composés insaturés les moins substitués. Elle se révèle particulièrement efficace avec les alcènes terminaux et la réactivité décroît avec l'encombrement (**Schéma I-15**). L'efficacité de la réaction d'hydrozirconation diminue selon l'ordre suivant :



Schéma I-15. Réactivité comparée des alcynes et alcènes vis-à-vis de la réaction d'hydrozirconation

La régiosélectivité de la réaction peut être modifiée et inversée *via* des interactions entre le zirconium et une fonction proche, ainsi dans le cas des alcools propargyliques, l'hydrozirconation d'un alcoolate de zinc (généré par ajout de CH₃Li, ZnCl₂) conduit à une sélectivité opposée¹⁴ (**Schéma I-16**).

¹⁴ D. Zhang, J.M. Ready, J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 12088.

Chapitre I : Introduction générale



Schéma I-16. Modification de la régiosélectivité dans le cas des alcools propargyliques

Le traitement des alcènes ou des alcynes avec l'hydrure de chlorozirconocène donne des alkylet alcényl-zirconocènes qui permettront de véhiculer des ligands alcényles ou alkyles dans de nombreux processus stœchiométriques mais également catalytiques.

Une des principales caractéristiques de la réaction d'hydrozirconation demeure son caractère réversible. Ainsi, dans le cas d'alcènes non terminaux, une isomérisation formelle de la double liaison, par une succession d'hydrozirconation/ déhydrozirconation/ hydrozirconation... conduit *in-fine* à l'alcène terminal, lequel subit une ultime étape d'hydrozirconation irréversible (**Schéma I-17**). Ce processus est appelé promenade du zirconium¹⁵.



Schéma I-17. Isomérisation de la double liaison

De manière générale, la réaction d'hydrozirconation des alcènes et des alcynes n'est pas compatible avec la plupart des fonctions carbonylées, notamment les aldéhydes, les cétones et la majorité des esters et amides non encombrés. En revanche, l'hydrozirconation d'alcènes ou d'alcynes peut être réalisée de manière sélective en présence d'esters encombrés, d'acylsilanes, d'imines et d'oxazolidines^{16,17,18}.

¹⁵ I. Marek, N. Chinkov, A.Levin, *Synlett.*, **2006**, 37, 0501.

¹⁶ J. Schwartz, J.A. Labinger, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1976**, 15, 333.

¹⁷ P. Etievant, B. Gautheron, G. Tainturier, G. Bull. Soc. Chim. Fr., **1978**, 292.

¹⁸ W. Fromberg, G.J. Erker, J. Organomet. Chem., **1985**, 280, 355.

I.5.2. Halogénolyse

A l'exception des allylzirconocènes, les zirconocènes sont peu nucléophiles et ne réagissent pas avec des électrophiles classiques (aldéhydes, chlorures d'acide...) sans additifs. Leur réactivité peut être augmentée en les convertissant en complexes cationiques par ajout d'un sel d'argent. Dans ces conditions, des époxydes et des aldéhydes peuvent être mis en réaction avec un alkylzirconocène.¹⁹

Il est possible de réaliser l'halogénolyse d'un alkyl- ou d'un vinylzirconocène en utilisant des électrophiles tels que Br₂, I₂, PhICl₂ etc, par rupture de la liaison Zr-C et conduire à la formation d'une liaison C-X avec rétention de configuration^{20,21}. Cette stratégie est largement mise à profit pour accéder à des alcènes iodés qui sont des partenaires de choix dans de nombreuses réactions de couplage (**Schéma I-18**).



Schéma I-18. Halogénation

I.5.3. Transmétallation des zirconocènes issus de l'hydrozirconation

Les zirconocènes sont des espèces peu nucléophiles, néanmoins, des transmétallations $Zr \rightarrow M$ peuvent être réalisées, notamment au nickel, au palladium, au cuivre, à l'aluminium ou au zinc, ainsi les zirconocènes peuvent être perçus comme des précurseurs d'espèces organométalliques réactives^{22,23} (Schéma I-19).

¹⁹ P. Wipf, W. Xu, J. Org. Chem., **1993**, 53, 825.

²⁰ D. W.Hart, J. Schwartz, J. Am. Chem. Soc., **1974**, 96, 8115.

²¹ M. Yoshifuji, M.J. Loots, J. Schwartz, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 1303.

²² P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5197.

²³ D.B Carr, J. Schwartz, J. Am. Chem. Soc., **1977**, 99, 638.
Chapitre I : Introduction générale



Schéma I-19. Transmétallation

Alternativement, la faible réactivité des zirconocènes peut être compensée par activation, *via* un acide de Lewis d'une fonction électrophile. A ce jour, seules des versions intramoléculaires ont été décrites.

Cet aspect sera développé dans la partie introductive du chapitre II.

I.6. Réactivités des organozirconocènes

La chimie des organozirconocènes peut principalement être résumée par deux étapes élémentaires, la formation de liaison C-Zr puis, la coupure de celle-ci. Il peut y avoir une étape de réarrangement entre les deux. Les principaux clivages de la liaison C-Zr et transformations à partir d'organozirconocènes sont présentées dans le **Schéma I-20**.



Schéma I-20. Composé accessible via les organozirconocènes

Dans le cas de l'hydrolyse, la liaison C-Zr est clivée facilement en milieu acide protique. L'utilisation de D_2O permet le remplacement du zirconium par un deutérium et ainsi accéder régiosélectivement à des molécules marquées (**Schéma I-21**). La protonolyse et la deutérolyse de la liaison C-Zr procèdent généralement avec une rétention de configuration²⁴.



Schéma I-21. Hydrolyse au D₂O

La chimie du zirconium est très majoritairement dominée par deux réactifs, le réactif de Negishi, à l'origine de la chimie du zirconium à bas degré d'oxydation (+II) et le réactif de Schwartz pour celle du zirconium au degré d'oxydation (+IV).

I.7. Le réactif de Negishi

1.7.1. Le fragment Cp₂Zr (+II)

Le fragment $Cp_2Zr(II)$ est une espèce formelle à 14 électrons. Le Cp_2Zr de configuration d2, peut être représenté selon deux états de spin : spin faible (état singulet, forme I-D) ou spin fort (état triplet, forme I-E). Le zirconocène possède donc une structure électronique comparable à celle d'un carbène, avec une orbitale vacante supplémentaire (**Figure I-2**).



Figure I-2. Représentation électronique de Cp₂Zr (+II)

²⁴ A.J. Labinger, D.W. Hart, W. E. Seibert, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 3851.

1.7.2. Protocole de Negishi

Découvert en 1986²⁵, le réactif de Negishi est le complexe le plus utilisé pour la chimie du zirconium (+II). C'est un complexe de type Cp₂Zr-alcène, généré à partir de Cp₂ZrCl₂ et de deux équivalents de *n*-BuLi (**Schéma I-22**). L'organozirconocène obtenu se réarrange suivant une β -élimination conduisant à un zirconacyclopropane (+II). Ce dernier peut être aussi représenté sous la forme de zirconocène (II) lié à un ligand butène, plus communément appelé réactif de Negishi. Ce ligand étant labile, ce réactif peut être assimilé à un vecteur du Cp₂Zr.



Schéma I-22. Protocole de Negishi

1.7.3. Applications en synthèse

Ces zirconacycles peuvent être impliqués dans de nombreuses transformations comme dans des réarrangements d'éthers homoallyliques menant aux allylzirconocènes, lesquels réagissent régiosélectivement avec des aldéhydes (**Schéma I-23**)²⁶.



Schéma I-23. Réarrangement d'éther homoallyliques

Les zirconacycles peuvent également conduire à des expansions de cycle donnant accès à des zirconacyclopentanes, zirconacyclopentènes et zirconacyclopentadiènes²⁷ (**Schéma I-24**).

²⁵ E. Negishi, F.E. Cederbaum, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2829.

²⁶ H. Ito, T. Nakamura, T. Taguchi, Y, Hanzawa, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4507.

²⁷ E. Negishi, *Chemica Scripta* **1989**, *29*, 457.

Grâce à ce type de méthodologie, des composés réputés difficiles d'accès, notamment les cyclopentanones bicycliques, sont obtenues d'une manière régiospécifique par carbonylation.



Schéma I-24. Réactions d'expansion de cycles

II. Le réactif de Schwartz

II.1. Préparation et découverte

La chimie du zirconium est depuis la seconde moitié du 20^e siècle développée par de nombreux groupes de recherches. Le premier zirconocène²⁸ a été synthétisé en 1952 par M. Birmingham étudiant de Wilkinson à l'université d'Harvard. Quelques années après, en 1970, Wailes et Weigold²⁹ ont synthétisé l'hydrure de chlorozirconocène, qui par la suite sera communément appelé réactif de Schwartz. A partir de 1974, ce réactif a connu son essor, grâce notamment à une série de publication de Schwartz sur son utilisation en tant qu'agent d'hydrométallation³⁰.

L'hydrure de chlorozirconocène est un composé peu soluble dans de nombreux solvants organiques, il est facilement isolable par simple filtration.

Le réactif de Schwartz est obtenu par réduction du dichlorozirconocène avec divers agents réducteurs. La première synthèse du Cp₂Zr(H)Cl décrite par Wailes par réduction du Cp₂ZrCl₂ avec 0.25 équivalent de LiAlH₄ dans le THF est l'une des synthèses encore couramment utilisée. Cependant, l'utilisation de LiAlH₄, s'accompagne de la formation de Cp₂ZrH₂, produit de sur-réduction. Le produit secondaire non réactif, le Cp₂ZrH₂ présent lors de l'utilisation du

³⁰ a) D.W.Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 8115. b) D.W. Hart, T.F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 679. c) J.A. Labinger, J. Schwartz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, 15, 333.

²⁸ G. Wilkinson, J. M. Birmingham, J. Am. Chem. Soc., **1954**, 76, 4281.

²⁹ P. C. Wailes, A. P.Weigold, J. Organomet. Chem., **1970**, 24, 405.

LiAlH₄, peut néanmoins être aisément converti en Cp₂Zr(H)Cl par un lavage au dichlorométhane³¹ (**Schéma I-25**).



Schéma I-25. Synthèse du réactif de Schwartz

Le réactif de Schwartz est sensible à la lumière, l'humidité et l'air. Ainsi, pour s'affranchir du stockage du réactif des méthodes de génération *in situ* ont été développées.

Notamment, des agents réducteurs alternatifs à LiAlH₄ peuvent être utilisés. Lipshutz³² a mis au point une procédure avec LiEt₃BH pour préparer le réactif de Schwartz. Negishi a lui utilisé le DIBAL-H³³. Et plus récemment, l'utilisation de LiAlH(O*t*Bu)₃ a été développée par Snieckus³⁴ (**Schéma I-26**).



Schéma I-26. Méthodes de génération in situ du réactif de Schwartz

³³ Z. Huang, E. Negishi, Org. Lett., **2006**, 8, 3675.

³¹ S. L. Buchwald, S. J. La Maire, R. B. Nielsen, B. T. Waston, S. M. King, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 3895.

³² B. H. Lipshutz, R. Keil, E.L. Ellsworth, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 7257.

³⁴ Y. Zhao, V. Snieckus, Org Lett., **2014**, 16, 390.

Récemment, une étude³⁵ a montré la possibilité de générer le réactif de Schwartz à partir du dichlorozirconocène avec un dérivé silane. L'addition initiale d'amine en présence d'une quantité limitée d'eau conduit au composé **I-F**. L'amine agit simplement comme un accepteur de HCl, ce processus semble être rapide et irréversible. Ce composé peut être transféré directement en espèce active d'hydrure de zirconocène, vraisemblablement *via* une liaison σ métathèse avec le dimethoxy-(methyl)silane (**Schéma I-27**).

On peut générer le réactif de Schwartz *in-situ via* cette méthode, de plus il est possible d'utiliser une quantité catalytique de dichlorozirconocène.

$$Cp_{2}ZrCl_{2} \xrightarrow{Et_{2}NH + 1/_{2}H_{2}O} Cp_{2}Zr^{, O'}ZrCp_{2} \xrightarrow{R_{3}SiH} Cp_{2}Zr(H)Cl$$

$$Cl Cl$$

$$I-F$$

Schéma I-27. Génération du réactif de Schwartz via un dérivé silane

Cette année le laboratoire de Cantat³⁶ a mis en place une méthodologie pour réduire les amides secondaires en imines. La réaction se montre chimiosélective et aucune sur-réduction n'est observée. Les auteurs utilisent le réactif de Schwartz en quantité catalytique et du $HSi(OEt)_3$ en quantité stœchiométrique. Des recherches mécanistiques suggèrent que la régénération du catalyseur [Zr]H actif est réalisée par la métathèse σ des liaisons SiH et ZrOR (Schéma I-28).

$$\begin{array}{c} H-Si(OEt)_{3,} 2,1 \acute{eq} \\ \hline \\ R_1 & N_H^{-R_2} \end{array} \xrightarrow{\begin{array}{c} Cp_2 Zr(H)Cl \ (10mol\%) \\ THF, \ 80^\circ C, \ 16h \end{array}} H_{R_1} \\ \hline \\ R_1 & N_H^{-R_2} \end{array}$$

Schéma I-28. Réduction d'amide secondaire en imine via une quantité catalytique de Schwartz

³⁵ R. A. Kehner, M. C. Hewitt, L. Bayeh-Romero, *ACS Catal.*, **2022**, 12, 1758.

³⁶ L. J. Donnelly, J-C Berthet, T Cantat, *Angew. Chem.Int. Ed.*, **2022**,61, e202206170.

II.2. Cyclisation de zirconocènes

Un très large volet de la chimie du zirconium dédié à la synthèse de structures cycliques, le plus souvent par couplage oxydant, implique des espèces à bas degré d'oxydation. Cependant les zirconocènes obtenus par hydrozirconation d'alcènes peuvent également conduire à la formation de cycles, par activation d'un nucléofuge, localisé à portée de la liaison C-Zr (**Schéma I-29**).



GP= groupement partant

Schéma I-29. Formation de cycle via un groupement partant

Cette partie sera développée en profondeur dans le chapitre II du manuscrit.

II.3. Réaction d'acylation

Un organozirconocène peut également réagir avec le monoxyde de carbone, par insertion de CO, pour donner des acylzirconocènes. Ces derniers sont des réactifs intéressants, puisqu'ils constituent des équivalents d'anions acylures (**Schéma I-30**).



Schéma I-30. Formation d'acylzirconocènes

Les acylzirconocènes peuvent réagir avec de nombreux composés, notamment les composés électrophiles (aldéhydes³⁷, imines³⁸, etc) ou encore être engagés dans des réactions de couplages croisés *via* une transmétallation préalable³⁹ (**Schéma I-31**).



Schéma I-31. Réactions à partir d'acylzirconocène

II.4. Espèce cationique du zirconium

Il est possible de générer une espèce cationique du zirconium par ajout de sels d'argent (AgClO₄) sur le complexe de zirconium. L'espèce cationique ainsi peut ensuite réagir notamment avec des époxydes⁴⁰. Le zirconium cationique **I-G** (Schéma I-32) se comporte comme acide de Lewis et provoque l'ouverture de l'époxyde accompagnée d'une migration [1,2]-H pour donner l'aldéhyde activé I-H. S'en suit le transfert du ligand R sur le carbonyle pour mener à l'espèce I-I. L'espèce cationique I-J est ensuite régénérée par échange du ligand Cl entre I-I et une molécule de RCp₂ZrCl. La réaction peut se résumer en une réaction tandem ouverture/réarrangement d'époxydes suivie du transfert d'un ligand du zirconocène sur l'aldéhyde.

³⁷ S. Harada, T. Taguchi, N. Tabuchi, K. Narita, Y. Hanzawa, Angew. Chem. Int .Ed., **1998**, 37, 1696.

³⁸ A. Kakuuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1547.

³⁹ Y. Hanzawa, N. Tabuchi, T. Taguchi, *TetrahedronLett.*, **1998**, 39, 6249.

⁴⁰ P. Wipf, W. Xu, J. Org. Chem., **1993**, 58, 5880.



Schéma I-32. Cycle catalytique d'ouverture d'époxyde

II.5. Hydrozirconation de nitrile et d'imine

L'hydrozirconation des imines est très peu développée et possède très peu d'applications⁴¹. En revanche, l'hydrozirconation de nitriles a été développée par le groupe de recherches de Floreancig⁴². La fonction nitrile est réduite par le réactif de Schwartz, l'adduit correspondant peut être piégé par un chlorure d'acide pour donner accès aux acylimines, lesquels peuvent subir dans un second temps une attaque de nucléophiles pour donner un panel d'amides dans une séquence globale de bis addition sur la fonction nitrile (**Schéma I-33**).



⁴¹ M. M. Więcław, S. Stecko, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 6601.

⁴² S. Wan, M.E Green, J.H. Park, P.E. Floreancig, Org. Lett., 2007, 9, 5385.

Floreancig a mis en place cette stratégie sur des cyanhydrines aromatiques pour accéder à des amides biaryliques *via* une réaction monotope⁴³. Le nitrile subit une hydrozirconation suivie d'une acylation. L'addition d'un acide de Lewis, promeut une réaction de Friedel et Crafts intramoléculaire (**Schéma I-34**).



Schéma I-34. Synthèse d'amides biaryliques

Le même groupe a également décrit la synthèse d'amides α -substitués *via* cette méthode à partir d'éthers d'énols silylés⁴⁴ (**Schéma I-35**).



Schéma I-35. Synthèse d'amides substitués en α de l'azote

II.6. Réduction des aldéhydes et cétones

En lien avec la forte oxophilicité du zirconium, le réactif de Schwartz est très réactif vis-à-vis des fonctions carbonylées. Dans le cas des cétones et des aldéhydes, le métal est incorporé sur l'atome d'oxygène. Par conséquent, ce réactif constitue une méthode douce pour accéder aux alcools primaires et secondaires après hydrolyse de l'oxozirconocène⁴⁵ (**Schéma I-36**). En présence d'un autre aldéhyde plus électrophile, un transfert d'hydrure peut intervenir selon

⁴³ Q. Xiao, P.E. Floreancing, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1139.

⁴⁴ M.V. DeBenedetto, M.E. Green, S. Wan, J.H. Park, P.E. Floreancig, Org. Lett., **2009**, 11, 835.

⁴⁵ T. F. Blackburn, J. A. Labinger, J. Schwartz, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 3041.

un mécanisme type Oppenhauer-Verley restituant la cétone initiale. Il est à noter que ce transfert d'hydrure est accéléré en présence de ZnCl₂ ou mis en œuvre avec le dihydrure de zirconocène⁴⁶.



Schéma I-36. Réduction d'aldéhyde et cétone par hydrozirconation

II.7. Réduction de thiocétone/ phosphine oxide/sulfide

La réaction d'hydrozirconation peut également être réalisée avec d'autres fonctions incluant un hétéroatome. Les thiocétones réagissent selon un mécanisme identique à celui des cétones avec le complexe de zirconium⁴⁷. Les phosphines oxides et les phosphines sulfides peuvent également être réduites par le réactif de Schwartz⁴⁸ ce qui peut s'apparenter à une déprotection (**Schéma I-37**).



Schéma I-37. Réduction de phosphines oxides et sulfides par hydrozirconation

⁴⁶ E. Laloe, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 31, 5587.

⁴⁷ D.E. Laycock, H.J. Alper, *Org. Chem.*, **1981**, 26, 289.

⁴⁸ M. Zablocka, B. Delest, A. Igau, A. Skowronska, J.M. Majoral, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5997.

II.8. Réduction des amides et esters

Les amides sont des groupements robustes et inertes vis-à-vis de nombreuses réactions d'oxydation et de réduction. Néanmoins, une multitude de méthodologies a été mise en place pour réduire ces fonctions avec de bons rendements. Avec des réducteurs classiques, la réduction d'amide aboutit majoritairement à l'alcool ou à l'imine.

L'une des solutions, pour accéder aux aldéhydes à partir d'amides, est d'accéder à un intermédiaire tétraédrique métalla-aminal stable. Ainsi le DIBAL-H, largement utilisé pour la réduction d'esters en aldéhydes à basse température, permet une réduction efficace d'un amide en aldéhyde par hydrolyse de l'adduit alumina-aminal.

D'autres méthodes efficaces ont été développées pour permettre l'utilisation d'agents réducteurs plus doux tels que les hydrosilanes avec une variété de catalyseurs métalliques dans le but d'améliorer la chimiosélectivité de ces transformations⁴⁹.

Dans le même registre, l'hydrozirconation *via* le réactif de Schwartz permet de réduire spécifiquement les amides tertiaires en aldéhydes. L'équipe de Georg a publié une méthode très efficace et rapide de cette transformation avec de nombreux substrats⁵⁰. Elle se révèle également chimio-sélective. Ainsi, des amides possédant une double liaison ont pu être convertis en aldéhydes en préservant la double liaison.

L'étude mécanistique, met en avant un complexe stabilisé de zirconium à 18 électrons **I-K** (**Schéma I-38**) comme adduit. Ce complexe est à rapprocher de celui mis en jeu lors de la réduction ménagée des esters par le DIBAL-H. L'hydrolyse de ce complexe mène à l'aldéhyde.

⁴⁹ E. Blondiauxa, T. Cantat, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 9349. S. Das, B. Wendt, K. Mçller, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 1662.

⁵⁰ J.T. Spletstoser, J.M. White, A.R. Tunoori, G.I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 3408.

Cette partie sera développée dans le chapitre III.



Schéma I-38. Réduction d'amide tertiaire en aldéhyde par hydrozirconation

II.9. Transmétallations

La plupart des organozirconocènes se caractérisent par une faible réactivité vis-à-vis de nombreux électrophiles. Afin de pallier cette faible réactivité, un large panel de transmétallations a été développé afin d'accéder à des entités plus nucléophiles. Parmi les transmétallations connues (Al, B, Cu, Hg, Ni, Pd, Sn, Zn), celles au cuivre et au zinc se sont souvent révélées les plus performantes.

Transmétallation Zirconium → Cuivre

Le tout premier exemple de transmétallation de zirconium au cuivre a été décrit par Schwartz en 1977, où en présence de sels de cuivre (+I), les vinylzirconocènes s'additionnent sur les énones en 1,4²¹. Depuis de nombreuses applications utilisant cette approche ont été développées. Wipf et Takahashi ont modifié les conditions originales de Schwartz en proposant une variante catalytique au cuivre⁵¹ (**Schéma I-39**).

⁵¹ P. Wipf, H. Takahashi, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1996**, 2675.



Schéma I-39. Transmétallation au cuivre de zirconocènes

Les dérivés organocuivrés possédant de nombreuses applications en synthèse, le transfert de ligands organiques du zirconium au cuivre est actuellement un processus très développé et a fait l'objet d'une revue détaillée par Wipf⁵².

En 2012, le groupe de Fletcher⁵³ a mis en place une réaction d'addition conjuguée énantiosélective d'alkylzirconocène sur des cétones cycliques catalysée au cuivre (**Schéma I-40**).

La première étape d'hydrozirconation permet de générer le zirconocène souhaité. Celui-ci est combiné avec un complexe de cuivre en présence de phosphoramidate puis le mélange est ajouté à la cyclohex-2-ènone. La 3-alkylcyclohexanone est obtenue avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques.

⁵² P. Wipf, *Synthesis*, **1993**, 573.

⁵³ R. M. Maksymowicz, P. M. C. Roth, S. P. Fletcher, *Nat. Chem.*, **2012**, 4, 649.



Schéma I-40. Addition 1,4 énantiosélective

Transmétallation Zirconium - Aluminium

La transmétallation zirconium \rightarrow aluminium a été l'une des premières décrite par Schwartz et Carr en 1977. Ces derniers ont montré que l'ajout de sels d'aluminium permet de générer l'organoaluminium, lequel réagit avec des chlorures d'acides avec de meilleurs rendements et des temps de réaction plus courts²³ (**Schéma I-41**). Il est à noter que le transfert de ligand vinyle entre les deux métaux dépend des ligands portés initialement par l'aluminium (Cl vs Me).



Schéma I-41. Transmétallation à aluminium de zirconocènes

Dans l'exemple ci-dessous, Wipf⁵⁴ réalise une carboalumination d'alcyne de manière régiosélective. L'utilisation d'un mélange H₂O-Me₃Al accélère la méthylalumination des alcynes, catalysée par le dichlorure de zirconocène (**Schéma I-42**).

⁵⁴ P. Wipf, S. Lim, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1993**, 32, 1068.



Schéma I-42. Transmétallation à aluminium d'alcynezirconocènes

Transmétallation Zirconium -> Zinc

Negishi a été le premier à utiliser des sels de zinc, notamment dans le but d'accélérer les couplages croisés pallado-catalysés entre un vinylzirconocène et un halogénure⁵⁵. Des années plus tard, en 1994, Wipf et Xu ont décrit une procédure de synthèse permettant d'obtenir des alcools allyliques à partir d'alcynes et d'aldéhydes *via* ce type de transmétallation²² (**Schéma I-43**).



Schéma I-43. Transmétallation au zinc de zirconocènes

Ce même type de séquence réactionnelle a été appliqué aux imines pour obtenir des amines allyliques par Wipf⁵⁶. Ces dernières peuvent évoluer vers des amino-cyclopropanes par ajout de CH₂I₂. L'amine métallée positionne idéalement le carbénoïde à proximité de la double liaison C=C, permetant une cyclopropanation de type Simmons-Smith intramoléculaire (**Schéma I-44**).

 ⁵⁵ E. Negishi, N. Okukado, A.O. King, D.E. Van Horn, B.I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2254.
 ⁵⁶ P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 761.

Chapitre I : Introduction générale



Schéma I-44. Synthèse d'amino-cyclopropanes

Dans cet article, Wipf a réalisé cette réaction mais dans un ordre différent. Le CH₂I₂ est ajouté sur le vinylzincique. Un réarrangement est observé pour donner un allylzincique. Ce dernier réagit alors avec l'imine pour former des amines homoallyliques (**Schéma I-45**).



Schéma I-45. Synthèse d'amines homoallyliques

II.10. Utilisation de zirconocènes dans les couplages croisés

De manière générale, les organozirconocènes RZrCp₂Cl sont peu réactifs vis-à-vis des électrophiles classiques. Ils ne réagissent pas directement avec les dérivés halogénés à la manière des organolithiens et des réactifs de Grignard. Seules les réactions impliquant les allylzirconocènes avec des cétones ou des aldéhydes font exception. En revanche, les organozirconocènes peuvent être efficacement engagés dans une étape de transmétallation et à ce titre constituent d'intéressants vecteurs de ligands carbonés dans de nombreuses réactions de couplage. L'utilisation des organozirconocènes dans les réactions de couplage a débuté en 1977 avec le couplage croisé catalysé par le nickel rapidement suivi par celui au palladium (**Schéma I-46**).



Schéma I-46. Couplage croisé à partir d'orgnozirconocènes

Zirconium → Nickel

Negishi a décrit le couplage croisé entre un vinylzirconocène et un halogénure d'aryle en présence d'une quantité catalytique de Ni(PPh₃)₄. Cette réaction fait intervenir une séquence hydrozirconation/transmétallation zirconium-nickel (**Schéma I-47**)⁵⁷.



Schéma I-47. Couplage via transmétallation au nickel

Schwartz a montré que les cétones α , β -insaturées peuvent réagir avec un alcénylnickelium obtenu par transmétallation d'un alcénylzirconium (**Schéma I-48**)⁵⁸.



Schéma I-48. Couplage via alcénylnickelium

⁵⁷ E. Negishi, D.E. Van Hom, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3168.

⁵⁸ J. Schwartz, M. J. Loots, H. Kosugi, J. Am. Chem. Soc., **1980**, 102, 1333.

Zirconium → Palladium

Historiquement, le couplage croisé catalysé par le nickel est suivi par le couplage au palladium de Negishi, la séquence est pratiquement identique (**Schéma I-49**)⁵⁹.



Schéma I-49. Couplage au palladium de Negishi

Ce type de couplage a été illustré notamment dans la synthèse de stéroïdes. Dans l'exemple⁶⁰ ci-dessous le couplage régiosélectif entre un complexes π -allylpalladium et un alcènylzirconocène a permis d'obtenir le cholestan-3-one (**Schéma I-50**).



Schéma I-50. Couplage au palladium afin d'obtenir le cholestan-3-one

Zirconium → Cuivre

Des couplages au cuivre ont également été mis en place, permettant la formation de cyclooctatétraènes à partir de zirconacyclopentadiènes (**Schéma I-51**)⁶¹.

⁵⁹ N. Okukado, D.E. Van Hom, W. E. Klima, E. Negishi, Tetrahedron Lett., **1978**, 19, 1027.

⁶⁰ J. S. Temple, M. Riediker, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1310.

⁶¹ a) T. Yamamoto, T. Ohno, K. Itoh, *Chem. Commun.*, **1999**, 1543. b) T. Takahashi, W.H. Suna, K. Nakajima, *Chem. Commun.*, **1999**, 1595.



Schéma I-51. formation de cyclooctatétraènes

D'autres exemples de couplage au cuivre à partir d'organozirconocènes sont décrits dans la littérature. Dans l'exemple ci-dessous, les auteurs⁶² ont décrit la préparation d'énamines par amination électrophile d'alcénylzirconocènes catalysée au cuivre. La réaction se déroule dans des conditions douces avec une large gamme de groupes fonctionnels et des rendements élevés. La configuration de l'alcène est conservée pendant cette réaction (**Schéma I-52**).



Schéma I-52. Formation d'énamines à partir alcénylzirconocènes

⁶² X. Yan, C. Chen, Y. Zhou, C. Xi, Org. Lett., 2012, 14, 4750.

IV. Présentation du sujet de thèse

L'unité cyclopentane est omniprésente dans le squelette de nombreuses molécules biologiquement actives. Dans ce contexte, l'intérêt pour le développement de méthodes d'accès aux cyclopentanes substitués demeure constant. Ce projet de thèse traite de la possibilité de construire des cyclopentanes à partir de substrats insaturés *via* une stratégie d'hydrozirconation/activation.

Le premier chapitre du manuscrit est consacré à la formation de cyclopentanes disubstitués. Nous nous sommes orientés vers une démarche impliquant la formation d'une liaison Csp³-Csp³. Pour cela, nous évaluerons la possibilité d'activer séquentiellement deux sites carbonés, qui est à ce jour peu exploitée. Le réactif de Schwartz est un candidat pour générer de façon chimiosélective le site nucléophile par hydrozirconation d'un alcène terminal.

L'addition d'un agent activateur de groupement partant oxygéné peut éventuellement permettre la formation du site électrophile favorisant ainsi une cyclisation désoxygénante. En particulier, l'utilisation de 5-alkoxypentènes comme substrats est envisagée pour la préparation de cyclopentanes (**Schéma I-53**).



Schéma I-53. Méthodologie de synthèse de cyclopentanes

La suite du manuscrit repose également sur la réaction d'hydrozirconation. L'objectif premier vise la préparation d'halogèno-aldéhyde à partir d'amides insaturés en exploitant simultanément deux des principales réactivités du réactif de Schwartz, la réduction d'amides et l'hydrozirconation/halogénation d'alcènes terminaux. Ainsi, nous envisageons de réaliser l'hydrozirconation conjointe des deux extrémités de la molécule à l'aide de Cp₂Zr(H)Cl. Une fois le biszirconocène généré, l'halogénation sélective de la liaison C-Zr est visée, enfin l'hydrolyse finale devrait libérer l'aldéhyde (**Schéma I-54**).



Schéma I-54. Synthèse d'halogéno-aldéhyde

Le 3^{ème} volet de ce travail s'inscrit dans le prolongement de la précédente partie en considérant autrement les bis-zirconocènes. En effet, ces composés possèdent deux sites de réactivité complémentaire, l'un nucléophile, l'autre électrophile. La possibilité de les faire réagir ensemble conduirait à la formation de carbocycles (**Schéma I-55**).



Schéma I-55. Synthèse de carbocycles via un biszirconocène

Chapitre II : Synthèse de cyclopentanes disubstitués

I. Introduction

I.1. Les cyclopentanes

Les cyclopentanes polysubstitués constituent des briques moléculaires d'intérêts. En effet, le motif cyclopentane est présent dans la structure de nombreuses molécules naturelles. Une grande partie des molécules possédant des applications thérapeutiques, comportent des centres stéréogènes dont la configuration doit être contrôlée.

C'est le cas du (+)-viridifloro (**Figure II-1**) isolé de l'huile essentielle de *Niaouli* (arbre originaire du nord de l'Australie et de la Nouvelle-Calédonie). Ce composé a démontré être une bonne source d'agents de blanchiment de la peau, ainsi qu'un antioxydant potentiel.⁶³



Figure II-1. (+)-viridifloro

I.2. Formation des cyclopentanes

Dans ce contexte, réussir à synthétiser des cyclopentanes de manière stéréocontrolée est primordial. Pour cela, plusieurs stratégies ont été mises en place.

I.2.1. Cyclisation par métathèse

La réaction de métathèse cyclisante est un outil synthétique remarquable et chimiosélectif pour accéder à des alcènes cycliques fonctionnalisés, ceci dans des conditions de réaction douces et avec une très grande tolérance fonctionnelle. On peut aisément obtenir les

⁶³ W. W. Chao, C.-C. Su, H. Peng, S. T. Chou *Phytomedicine*, **2017**, 34, 191.

cyclopentanes correspondants par hydrogénation catalysée par des métaux de transition (Schéma II-1).⁶⁴



Schéma II-1. synthèse de cyclopentanes via métathèse

I.2.2. Cyclisation par voie radicalaire

La chimie radicalaire constitue également une voie de construction très développée pour la construction de cyclopentanes de manière diastéréosélective (**Schéma II-2**). Dans l'illustration ci-dessous, le radical généré à partir d'un isonitrile sous amorçage par AIBN cyclise préférentiellement selon un mode type 5-exo-trig, pour conduire à un cyclopentane trisubstitué après piégeage du radical adduit par un hydrure de silicium avec un bon rendement dans un rapport 4.6 :1 de diastéréoisomères.⁶⁵



Schéma II-2. Synthèse de cyclopentanes par cyclisation radicalaire

I.2.3. Cyclisation impliquant des métaux de transition

L'utilisation de métaux de transition permet de réaliser des couplages intramoléculaires et d'obtenir des cyclopentanes. Dans l'exemple (**Schéma II-3**), l'alcyne est coordiné par le

⁶⁴ G. K. Zieliński, J. Majtczak, M. Gutowski, K. Grela, J. Org. Chem., **2018**, 83, 2542.

⁶⁵ C. Chatgilialoglu, B. Giese, B. Kopping., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6013.

complexe de palladium permettant le couplage intramoléculaire avec le fragment iodoalcane. La réaction se déroule dans des conditions douces avec un large choix de groupements fonctionnels.⁶⁶



Schéma II-3. synthèse de cyclopentanes via couplage au Palladium

D'après les auteurs, le mécanisme de la réaction semble être hydride entre deux voies, organométallique et radicalaire. D'après les travaux de Lipshutz⁶⁷, un intermédiaire vinylpalladium subit une isomérisation (**Schéma II-4a**) donnant majoritairement le composé *E*. Cependant le rapport E/Z des produits se situe toujours entre 1 :3 et 1 :4, un mécanisme totalement organométallique ne peut expliquer cette faible sélectivité. En revanche, les vinyles radicaux possèdent de manière générale, une barrière énergétique d'inversion très faible (**Schéma II-4b**). Ce qui peut expliquer la faible sélectivité de la réaction. Un mécanisme totalement radicalaire est peu probable car aucun dimère n'est observé et l'addition de BHT comme inhibiteur de radicaux ne stoppe pas la réaction.



Schéma II-4. Isomérisation des vinylpalladiums et des vinyles radicaux

⁶⁶ E. R. Fruchey, B. M. Monks, A. M. Patterson, S. P. Cook, Org. Lett., **2013**, 15, 4362.

⁶⁷ A. Krasovskiy, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3818.

I.2.4. Cyclisation via une déprotonation

Une voie possible de construction d'un squelette cyclique met en jeu le couplage intramoléculaire de deux sites de réactivité complémentaire. Le site nucléophile peut être généré *in-situ* à l'aide d'une base, la présence d'une entité électrophile à proximité du fragment nucléophile permettra la contraction de cycle (**Schéma II-5**).



Schéma II-5. Formation de carbocycle via génération d'un nucléophile par déprotonation

Ainsi, Ahari⁶⁸ a décrit la formation de pipéridines à partir de *N*-iodopropyl β-aminonester **II-I** *via* la génération d'un énolate, lequel cyclise pour donner diastéréosélectivement le composé **II-II (Schéma II-6)**.



Schéma II-6. Formation du composé II-II

I.2.5. L'Hydrométallation

Selon une stratégie similaire, la génération du pôle nucléophile pourrait être envisagée *via* une réaction d'hydrométallation d'alcène. Cette réaction est abondamment décrite dans la littérature, un point bibliographique y est dédié dans le chapitre I (page 16).

⁶⁸ M. Ahari, A. Perez, C. Menant, J-L. Vasse, J. Szymoniak, Org. Lett., **2008**, 10, 2473.

I.2. Cyclisation via une hydrométallation

Les réactions d'hydrométallation constituent des réactions essentielles en chimie organique, elles sont le plus souvent régiosélectives et permettent une fonctionnalisation diverse et aisée d'un alcène⁶⁹.

Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction sur la chimie du zirconium, la faible réactivité des zirconocènes peut être compensée par activation, *via* un acide de Lewis, d'une fonction électrophile. A ce jour, seules des versions intramoléculaires ont été décrites.

I.2.1. Les cyclopropanes à partir d'un vinylépoxyde

Taguchi et Hansawa ont décrit la formation de cyclopropanes à partir d'un vinylépoxyde par hydrozirconation de la double liaison C=C. Dans ce cas particulier, la formation du cyclopropane ne nécessite pas l'ajout d'un acide de Lewis (**Schéma II-7**).⁷⁰ En effet, la proximité du zirconium de l'époxyde suffit pour promouvoir son ouverture menant au cyclopropane accompagnée de la création d'une liaison O-Zr comme force motrice.



Schéma II-7. Synthèse de cyclopropanes à partir de vinylépoxydes

I.2.2. Les cyclopentanes à partir d'époxyde

Taguchi et Hansawa ont démontré que cette approche pouvait être étendue aux cyclopentanes à partir d'un époxyalcène par addition séquentielle du réactif de Schwartz et d'un acide de Lewis (Et₂O.BF₃). La cyclisation suit un mécanisme de type S_N2 (**Schéma II-8**).

⁶⁹ D. Astruc in *Organometallic Chemistry And Catalysis*, Vol.1, Springer, **2007**, 357.

⁷⁰ S. Harada, N. Kowase, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1957.

Dans cet article, les auteurs mentionnent que la même démarche ne permet pas d'obtenir ni cyclobutane ni cyclohexane.⁷¹



Schéma II-8. Synthèse de cyclopentanes disubstitués

I.2.3. Les cyclopropanes à partir de cétones α , β -insaturées

Gandon a également mis en place la synthèse de cyclopropanes. Après avoir généré le complexe de zirconium $ZrCp_2Et_2$ à partir de $ZrCp_2Cl_2$ et EtMgBr dans du THF, une cétone α , β -insaturée est ajoutée. Après 2 heures, il est possible d'obtenir deux produits différents en fonction des conditions d'hydrolyse utilisées (HCl _{aq} ou H₂SO_{4 aq}). Dans les deux cas, l'oxygène est protoné, la distinction réside dans la nature du contre-ion. L'anion Cl⁻ est suffisamment nucléophile pour rompre la liaison Zr-O et générer l'hydroxy-zirconocène qui sera hydrolysé pour donner l'alcool. *A contrario* HSO₄⁻ n'est pas nucléophile et demeure spectateur. La forme protonnée de l'oxazirconacyclopentane subit alors une contraction de cycle désoxygénante. Il est à noter que cette méthode ne s'applique qu'aux cétones α , β -insaturées (**Schéma II-9**).⁷²



Schéma II-9. Synthèse de cyclopropanes à partir de cétones α, β-insaturées

⁷² P. Bertus, V. Gandon, J. Szymoniak, *Chem Commun.*, **2000**, 171.

⁷¹ S. Harada, N. Kowase, N. Tabuchi, T. Taguchi, Y. Dobashi, A. Dobashi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 54, 753.

I.2.4. Stratégie de formation de carbocycles via une hydrozirconation

Cette stratégie séquentielle hydrozirconation - cyclisation a été principalement mise en œuvre pour accéder à des carbocycles à l'aide du réactif de Schwartz. La démarche consiste, dans un premier temps, à générer régiosélectivement le site nucléophile en bout de chaîne, puis à activer une fonction électrophile latente par un acide de Lewis. Selon cette approche, différentes synthèses de composés cycliques ont été réalisées (**Schéma II-10**).



Schéma II-10. Formation de cycle impliquant l'hydrozirconation/ cyclisation

I.2.5. Les cyclopropanes à partir d'alcynes

Selon une approche voisine, Talbot⁷³ a développé une méthode de synthèse de cyclopropanes borés impliquant une séquence doublement régiosélective d'hydroboration, /Hydrozirconation préalable à l'étape de cyclisation laquelle possède une faible diastéréosélectivité (**Schéma II-11**).



Schéma II-11. Synthèse de cyclopropanes borés

I.2.6. Les cyclopropanes à partir d'éthers homoallyliques

La méthodologie de Talbot peut être considérée comme une extension de l'approche développée initialement par Gandon et Szymoniak qui ont développé une méthode

⁷³ J. Spencer, C. Jamieson, E. Talbot, *Org. Lett*, **2017**, 19, 3891.

désoxygénante de préparation de cyclopropanes disubstitués à partir d'éthers homoallyliques selon une séquence hydrozirconation /addition d'un acide de Lewis (Et₂O.BF₃) (**Schéma II-12**).



Schéma II-12. Synthèse de cyclopropanes disubstitués

Il est à noter que la réaction est hautement diastéréosélective. Cette diastéréosélectivité est présentée comme le fruit de deux étapes consécutives contrôlées. La première, est une hydrozirconation diastéréosélective où l'approche du zirconocène est vraisemblablement assistée par le groupement méthoxy. La seconde est un déplacement intramoléculaire concertée. Le rapport diastéréoisomérique du cyclopropane traduirait la diastéréosélectivité de la première étape.⁷⁴

En premier lieu, Gandon et Szymoniak⁷⁵ ont envisagé que la stéréosélectivité *trans* du cyclopropane résulte de la coordination de l'étheroxyde au complexe de zirconium avec rétention de configuration lors de la contraction au niveau du carbone portant l'étheroxyde. Casey a quant à lui émis l'hypothèse d'un mécanisme impliquant un état de transition W et une inversion de configuration (**Figure II-2**). Cette dernière est partiellement étayée par l'utilisation de réactif de Schwartz deutéré (**Schéma II-13**).



Figure II-2. Etat de transition W

⁷⁴ V. Gandon, J. Szymoniak, *Chem. Commun.*, **2002**, 12, 1308.

⁷⁵ C.P. Casey, N.A. Strotman, J. Am. Chem. Soc., **2004**, 126, 1699.



Schéma II-13. Mécanisme de synthèse de cyclopropanes disubstitués

Cette stratégie a pu être également être étendue aux oxazolidines **II-IV** pour la préparation de pyrrolidines⁷⁶ **II-V**.

Ainsi, la formation de la liaison C-Zr *via* le réactif de Schwartz permet de générer le site nucléophile en présence d'une fonction électrophile latente. La cyclisation est ensuite promue par activation électrophile *via* un acide de Lewis (**Schéma II-14**).



Schéma II-14. Formation du composé II-V

I.2.7. Les cyclopentylamines à partir d'oxazolidines

Joosten⁷⁷ a synthétisé des cyclopentylamines à partir d'oxazolidines. Il part d'un mélange de diastéréoisomères, qui sous l'action d'un acide de Lewis évoluent vers un iminium. La cyclisation est de type 5-exo trig et se révèle diastéréosélective, seul le produit *trans* est obtenu (**Schéma II-15**)

⁷⁶ J.L. Vasse, A. Joosten, C. Denhez, J. Szymoniak, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4887.

⁷⁷ A. Joosten, E. Lambert, J.L. Vasse, J. Szymoniak, *Org. Lett*, **2010**, 12, 5138.



Schéma II-15. Synthèse de cyclopentylamines

I.2.8. Les vinylcyclopentanes à partir de diènes

Clergue a adapté cette stratégie à la synthèse de vinylcyclopentanes, obtenus à partir de différents diènes (7-méthoxy-1,5-diène, par exemple). Le produit *trans* est obtenu majoritairement, la cyclisation est également de type 5-exo trig.⁷⁸ Le niveau de diastéréosélectivité est dans ce cas lié au degré de substitution du fragment éther allylique (**Schéma II-16**).

Quand R² est petit (R²=H), le cyclopentane est obtenu sous un mélange de diastéréoisomères. En revanche, dès que R² possède une taille plus importante (R²=Me), un seul diastéréoisomère est formé.



Schéma II-16. Synthèse de vinylcyclopentanes

I.2.9. Préparation d'oléfines à partir d'éthers homoallyliques

Payet et Blondeau⁷⁹ ont mis en place une méthode de préparation d'oléfines à partir d'éthers homoallyliques. Cette réaction implique une étape d'hydrozirconation régiosélective suivie de la désoxozirconation, s'accompagnant de la perte d'une molécule d'éthylène, promue par addition de TMSOTf. Lors de cette étude, il a été montré que l'alcène E est exclusivement obtenu, que l'éther homoallylique soit engagé sous la forme d'un unique diastéréoisomère ou

⁷⁸ S. Clergue, J.L. Vasse. *Org. Lett*, **2014**, 16, 1506.

⁷⁹ A. Payet, B. Blondeau, J.B. Behr, J.L. Vasse, Org Biomol Chem, **2019**, 17, 798.

d'un mélange. Ces résultats semblent indiquer le passage par un intermédiaire commun de type carbocation et non plus selon un processus concerté (**Schéma II-17**).



Schéma II-17. Synthèse d'oléfines à partir d'éthers homoallyliques

I.3. Objectif de l'étude

D'après les précédents de la littérature, les cyclisations impliquant une étape d'hydrozirconation procèdent généralement *via* un processus $S_N 2$. Cependant, le constat que le passage par un carbocation était possible nous a incité à orienter cette partie vers la mise en place d'une approche diastéréosélective de préparation de cyclopentanes disubstitués reposant sur un processus de type $S_N 1$ qui autoriserait d'engager un mélange de diastéréoisomères, dans une approche convergente, conférant ainsi de la flexibilité à la méthode.

A contrario, dans le cas où la cyclisation procèderait selon un processus S_N2 ; il est possible d'envisager qu'un dédoublement cinétique puisse s'opérer et que seul un diastéréoisomère cyclise (**Schéma II-18**).



Schéma II-18. Synthèse diastéréoselective de cyclopentanes disubstitués

L'objectif de ce travail est d'identifier les éléments structuraux permettant une telle cyclisation au travers de l'étude d'une gamme variée de substrats, puis à terme, d'envisager la préparation de substrats possédant deux centres stéréogènes dont seul un soit configurationnellement contrôlé.
II. Résultats et discussions

II.1. Essai préliminaire : choix du groupement partant et de l'acide de Lewis

L'étude de la faisabilité de la réaction de cyclisation a été initiée à partir de substrats simples qui répondent à plusieurs critères ; le premier étant, l'accessibilité de la double liaison pour permettre une hydrozirconation aisée en conditions douces.

La génération d'un carbocation étant visée dans notre approche, le groupement partant est installé en position benzylique d'un groupement paraméthoxyphényle pour se placer dans des conditions favorables de formation d'un carbocation, lequel doit être stabilisé.

Dans l'optique de mettre en place un processus diastéréosélectif, l'installation d'un groupement volumineux à proximité du carbocation est envisagée.

Enfin, deux groupements partants, OMe ou OTMS, aisément accessibles à partir d'un alcool ont été retenus pour cette étude (**Schéma II-19**).



Schéma II-19. Synthèse des substrats modèles

Ces deux composés ont été isolés sous la forme d'un mélange très enrichi 88 : 12 (R=TMS) et 94 :06 (R=Me) de diastéréoisomères. D'après le protocole utilisé et les précédents de la littérature, nous supposons que le diastéréoisomère majoritaire soit le composé *syn*, ce qui peut également se déduire des modèles d'attaque nucléophile de Cram ou de Felkin (**Schéma II-20**).



Schéma II-20. Attaque préférentielle de NaBH₄

La suite de cette étude consiste à identifier des acides de Lewis susceptibles de promouvoir la cyclisation. Pour cela, un panel d'acide de Lewis classiquement utilisés dans des réactions de cyclisation impliquant des zirconocènes a été testé sur ces substrats.

Ces deux substrats ont été testés vis-à-vis de la séquence hydrozirconation / cyclisation. De manière générale, le THF, et dichlorométhane et plus rarement le toluène sont les solvants les plus utilisés pour réaliser la réaction d'hydrozirconation. La seconde étape impliquant un acide de Lewis, nous avons privilégié le dichlorométhane par rapport au THF. Typiquement, un équivalent de réactif de Schwartz est ajouté à une solution de l'alcène à température ambiante et l'agitation est maintenue jusqu'à l'obtention d'une solution limpide jaune (20-35 min). Le milieu est refroidi à -50°C avant d'ajouter l'acide de Lewis, le mélange est ensuite agité 30 minutes à -50°C, puis 30 minutes à température ambiante.

Dans le cas de notre substrat **II-1a**, soumis à la séquence d'hydrozirconation/ activation *via* un acide de Lewis, deux acides de Lewis, BF₃.OEt₂ et AlCl₃, ont été testés et conduisent à de faibles conversions, accompagnées d'une forte dégradation. Nous avions remarqué, lors de l'ajout du réactif de Schwartz, une évolution singulière du milieu réactionnel. Celui-ci devenait rapidement limpide, puis aussitôt laiteux. L'hydrolyse effectuée à ces deux stades révèle que hydrozirconation est peu efficace, ce qui peut être la conséquence d'un processus réversible (**Tableau II-1**).

CHAPITRE II : SYNTHESE DE CYCLOPENTANES DISUBSTITUES



Tableau II-1 . Préparation de cyclopentanes test acide de Lewis

Très peu d'exemples de processus désoxygénants promus par un acide de Lewis impliquant un groupement silyloxy sont décrits dans la littérature, nous nous sommes orientés vers le dérivé méthoxylé **II-1b** (**Tableau II-2**).

A présent, le cyclopentane **II-2a** désiré est obtenu sous la forme d'un unique diastéréoisomère avec TMSOTf, AlCl₃ et TiCl₄ avec une conversion pratiquement totale et un haut rendement isolé. A l'opposé, quand BF₃.OEt₂ et Zn(OTf)₂ sont utilisés, la conversion est à peine mesurable et s'accompagne d'une forte dégradation.



entrée	A.L	Conversion ^b (rdt ^a)	rd ^b			
1	BF ₃ .OEt ₂	40% (-)	-			
2	TMSOTf	95% (88%)	>98 :2			
3	AICI ₃	100% (77%)	>98 :2			
4	TiCl ₄	100% (80%)	>98 :2			
5	Zn(OTf) ₂	-	_			
^a rendement isolé, ^b déterminé par RMN ¹ H du brut.						

Tableau II-2. Criblage des acides de Lewis

Les isomères *cis* et *trans* du composé **II-2a** sont décrits dans la littérature⁸⁰, ce qui nous permet d'attribuer la configuration relative *trans* pour le diastéréoisomère majoritaire.

De manière intéressante, la diastéréosélectivité est élevée, cependant, partant d'un mélange hautement diastéréo-enrichi, il est prématuré de se positionner sur le mécanisme de la cyclisation en effet, un processus de type S_N2 conduirait également à l'isomère *trans*.

L'étude de la flexibilité structurale de cette réaction de cyclisation a ensuite été entreprise. Pour cela, nous avons privilégié des substrats méthoxylés et le TMSOTf comme acide de Lewis qui se révèle à ce stade être la combinaison la plus adaptée.

II.2. Synthèse d'une gamme de cyclopentanes bi-aryliques

En premier lieu, nous avons voulu déterminer le type de groupements qu'il est possible d'installer au pied du groupement méthoxy pour promouvoir la cyclisation. Ainsi, une série de substrats biaryliques, similaires au composé modèle **II-1** (**Tableau II-3**), a été préparée selon la même stratégie (acylation de Friedel et Crafts, α -allylation puis réduction de la cétone et enfin méthylation de l'alcool). Les différents rendements sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.



15 .15
J. T.J.
93 :07
38 :12
95 :05

[°]rendement isolé, [°]déterminé par RMN ¹H du brut.

Tableau II-3.
 Synthèse d'éthers biaryliques

⁸⁰ A. Djurovic, M. Vayer, Z. Li, R. Guillot, J.P. Baltaze, V. Gandon, C. Bour, *Org Lett*, **2019**, 21, 8132.

Cette série de substrats a été testée vis-à-vis de la séquence hydrozirconation / cyclisation dans les conditions optimales avec un équivalent de complexe de zirconium et un de TMSOTf.

On observe la formation du cyclopentane à partir des composés **II-1c, II-1d, II-1f (Tableau II-4**, entrées 1, 3, 4) avec de bonnes conversions et de hautes diastéréosélectivités. Par contre, seul le produit d'hydrolyse du zirconocène est observé dans le cas du composé **II-1e** (R,R'=Cl, entrée 2). Dans ce dernier cas, l'absence de produit peut être attribuée à l'absence de formation du carbocation, qui ne serait pas assez stabilisé, prérequis qui conditionnerait la cyclisation.

En effet, la présence d'un groupement électrodonneur assisterait la formation du carbocation, permettant à la cyclisation de se réaliser. Ainsi, dès lors que le caractère donneur diminue, le cyclopentane n'est pas obtenu.

La configuration relative *trans* du composé **II-2a** ayant été précédemment déterminée par comparaison avec les données de la littérature, la configuration *trans* pour les autres composés a été attribuée par analogie.

A nouveau, la diastéréosélectivité est élevée pour l'ensemble des cyclopentanes obtenus, cependant, ces substrats ont été également engagés sous une forme diastéréoisomériquement enrichie ce que ne permet pas de trancher à ce stade sur le mécanisme de la cyclisation. En effet, le fort enrichissement diastéréoisomérique des substrats pourrait biaiser l'interprétation. Néanmoins, l'absence de cyclisation dans le cas du substrat II-1e (R,R'=Cl, entrée 2) lequel possède le groupement aromatique le moins donneur, oriente plutôt vers un mécanisme de type S_N1 avec une diastéréosélectivité *trans*. Dans le cas d'une cyclisation de type S_N2, la faible variation structurale entre les différents substrats ne pourrait être à l'origine de la différence de comportement de ces substrats.



Entrée	R	R'	II-2	Conversion ^b (rdt ^a)	rd ^b
1	OMe	OMe	ll-2c	55% (44%)	98 :2
2	Cl	Cl	-	-	-
3	Cl	CH_2 - $CH(CH_3)_2$	ll-2d	65% (33%)	92:08
4	OMe	CH_2 - $CH(CH_3)_2$	ll-2e	80% (71%)	95 :05
and a second to be	16 halftanna in fan a	DAAN 111 des beset			

^arendement isolé, ^bdéterminé par RMN ¹H du brut.

Tableau II-4. Préparation de cyclopentanes II-2

En supposant que la réaction procède selon un mécanisme de type S_N1 , la haute stéréosélectivité observée doit résulter d'une discrimination induite par l'environnement du carbocation, dans les cas ci-dessus, une discrimination entre un noyau aromatique relativement volumineux et un atome d'hydrogène.

Afin d'estimer les variations structurales permettant de maintenir un haut degré de diastéréosélectivité, nous avons préparé un substrat homologue afin d'étudier l'influence du second substituant sur la diastéréosélectivité de la réaction. Ainsi, la cétone **II-4** est engagée dans la même séquence réactionnelle que précédemment, allylation en α du carbonyle puis réduction par le NaBH₄ et enfin éthérification. L'éther **II-5** est obtenu sous la forme d'un mélange 88:12 de diastéréoisomères. Ce composé, engagé dans la séquence hydrozirconation/cyclisation, conduit au cyclopentane **II-6a** sous la forme d'un unique diastéréoisomère avec une conversion de 75% et un rendement isolé de 52% (**Schéma II-21**).



Schéma II-21. Synthèse du cyclopentane II-6a

Il semble donc possible que des groupements de taille modérée (de type CH₂R) permettent également d'accéder à une très bonne diastéréosélectivité pour ce type de cyclisation ce qui permet d'envisager une plus large gamme de substrats.

II.3. Synthèse de cyclopentanes fonctionnalisés

Ainsi, nous avons synthétisé des carbocycles comportant des groupements fonctionnalisés, pouvant par la suite être post-fonctionnalisés et conduire à des molécules d'intérêts. Pour cela nous avons mis en œuvre une voie de synthèse, alternative à la réaction de Friedel et Crafts, reposant sur la préparation de cétones à partir d'amides, obtenus par condensation entre la morpholine et un chlorure d'acide. Ces amides subissent une α -allylation, suivie d'une addition d'un organométallique (organomagnésien ou lithien). La réduction de la cétone et la méthylation de l'alcool obtenu complètent la synthèse de ces nouveaux substrats.



Entrée	R ¹	II-7	rdt ^a	rd ^b		
1	2-thiophène	II-7a	39 %	92 :08		
2	CH ₂ -Ph	II-7b	13%	75 :25		
3	4-OMe-C ₆ H ₄	ll-7c	44%	93 :7		
grandament icalá (2 dátarminá nar PNA) 14 du brut						

^arendement isolé, ^bdéterminé par RMN ¹H du brut.

Tableau II-5. Synthèse de substrats via morpholine

Comme cela pouvait être anticipé, aucune cyclisation n'est observée dans le cas du substrat II-7b (R¹= CH₂Ph) (**Tableau II-5**, entrée 2), où le carbocation correspondant ne serait pas assez stabilisé. En revanche, pour les autres substrats, la cyclisation se réalise avec de bonnes conversions et à nouveau avec un haut niveau de stéréosélectivité (**Tableau II-6**)



Entrée	R ¹	II-6	rdt ^a	Rd ^b		
1	2-thiophène	II-6b	90%	>98 :2		
2	CH ₂ -Ph	-	-	-		
3	4-OMe-C ₆ H ₄	II-6c	88%	>98 :2		
^a rendement isolé, ^b déterminé par RMN ¹ H.						

Tableau II-6. Synthèse de cyclopentanes II-6

Pour prolonger cette étude, nous nous sommes orientés vers la synthèse de substrats portant une chaîne alcool protégée.

Nous avons préparé une gamme représentative d'hydroxy esters par aldolisation du pent-4énoate de méthyle *via* une séquence déprotonation au LDA, puis ajout d'un aldéhyde. Ces hydroxyesters sont ensuite convertis en diol par réduction au LiBH₄. L'alcool primaire est protégé sous la forme d'un groupement OTBDPS, qui est privilégié pour sa robustesse. Enfin, l'alcool secondaire est méthylé en milieu basique (**Tableau II-7**).



Entrée	R ¹	II-8	Rdt global ^a	۲d ^ь		
1	2-thiophène	II-8a	27.3%	54 :64		
2	<i>i</i> -Pr	II-8b	43.4%	50 :50		
3	Ph-CH=CH	II-8c	56.6%	52 :48		
4	Ph	ll-8d 17.0%		68 :32		
^a rendement isolé, ^b déterminé par RMN ¹ H du brut.						

Tableau II-7. Synthèse de substrats série TBDPS

Ces substrats sont engagés dans l'étape d'hydrozirconation/cyclisation activée par le TMSOTf.

Aucune cyclisation n'est observée pour R¹= isopropyle, ce qui est cohérent avec nos précédents résultats et en accord avec la formation d'un carbocation préalable à l'étape de cyclisation. Dans le cas de **II-9a** (R¹= 2-thiophényle) (**Tableau II-8**, entrée 1), **II-9b** (R¹= (E)-Ph-CH=CH, entrée 3) et **II-9c** (R¹ = Ph, entrée 4), le cyclopentane correspondant est obtenu avec des conversions correctes. La diastéréosélectivité plus modeste observée avec **II-9b** (R¹= Ph-CH=CH, entrée 3) peut provenir de la plus petite taille de ce groupement.



Entrée	R ¹	II-9	Conversion ^b (Rdt ^a)	Rd ^b		
1	2-thiophényle	II-9a	62% (39%)	98 :02		
2	i-Pr	-	-	-		
3	(E)-Ph-CH=CH	II-9b	100% (62%)	83 :17		
4	Ph	II-9c 90% (50%)		98 :02		
Annu de manut inclé haléter main é a sur DAAN 111 du brut						

^arendement isolé, ^bdéterminé par RMN ¹H du brut.

Nous avons tenté de désilyler l'éther silylé **II-9c** (R¹ =Ph) (**Tableau II-8**, entrée 4), pour accéder à l'alcool correspondant, mais sans réussite, seule de la dégradation est observée. Nous avons donc poursuivi notre étude avec le groupement protecteur TBDMS, en utilisant la même méthodologie de synthèse (**Tableau II-9**).

Tableau II-8. Préparation cyclopentane série TBDPS



Tableau II-9. Synthèse de substrats série TBDMS

Aucune cyclisation n'est observée pour le substrat II-10c (R^1 = 2,4 dichlorophényle) (**Tableau** II-9, entrée 3), ce groupement ne permet pas de stabiliser un éventuel carbocation, confirmant à nouveau la tendance observée lors de la préparation des cyclopentanes diaryliques. Pour les autres substrats, la cyclisation procède avec des conversions correctes avec l'obtention d'un unique diastéréoisomère (**Tableau II-10**), à l'exception du substrat II-11a ($R^1 = C_3H_7$ -CH=CH, entrée 1) qui conduit à un mélange 70 :30 de diastéréoisomères.

A partir de mélanges peu enrichis (64 :36 à 65 :35) de diastéréoisomères, nous obtenons les carbocycles correspondants sous la forme d'un unique diastéréoisomère. A présent, nous pouvons d'avantage évoquer un intermédiaire carbocationique, stabilisé par le groupement R^1 , cyclisant selon un processus S_N1 avec une diastéréosélectivité dépendant de la taille du groupement voisin CH₂OTBDMS.

Enfin, nous observons dans le brut réactionnel deux composés distincts, l'éther silylé et l'alcool libre issu d'une désilylation partielle, chacun sous la forme d'un unique diastéréoisomère. Une optimisation de cette étape permettrait un accès direct aux cibles désirées. L'ajout d'une source de fluorure après la formation du cyclopentane permettrait d'obtenir directement l'alcool déprotégé.

CHAPITRE II : SYNTHESE DE CYCLOPENTANES DISUBSTITUES



Entrée	R ¹	II-11	Conversion ^b (rdt ^a)	rd ^b
1	C ₃ H ₇ -CH=CH	II-11a	100% (55%)	70 :30
2	3-furyle	II-11b	65% (40%)	97 :3
3	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	-	-	-
4	Ph	ll-11c 100% (83%)		98 :02

^arendement isolé, ^bdéterminé par RMN ¹H du brut.

Tableau II-10. Préparation cyclopentanes série TBDMS

Pour accéder aux cyclopentanes sous la forme d'un unique diastéréoisomère avec une gamme de substrats assez large, deux conditions doivent être remplies ;

- le groupement au pied du groupement partant doit être assez riche en électrons pour favoriser la formation de l'intermédiaire cationique
- les interactions stériques entre les deux substituants doivent être suffisantes pour une discrimination efficace des deux approches diastéréotopiques de la chaîne zirconée.

L'extension de la réaction implique une démarche respectant ces deux impératifs. Notre approche consiste à ajouter un groupement supplémentaire au pied du méthoxy, ce qui offre des possibilités accrues de stabilisation du carbocation, tout en maintenant une différence de taille entre les deux substituants pour ne pas altérer la diastéréosélectivité. Ce substituant supplémentaire devra donc être peu volumineux.

II.4. Synthèse de cyclopentanes possédant un carbone quaternaire

Nous avons souhaité étendre cette approche à des substrats permettant de préparer des cyclopentanes possédant un centre quaternaire. En effet, la synthèse de composés possédant un centre quaternaire suscite actuellement un très fort intérêt.⁸¹ De nos précédents résultats, il semble nécessaire de fortement discriminer les deux conformations réactives du carbocation. Nous avons opté pour un substrat possédant un groupement volumineux (type

⁸¹ K. Fuji, Chem. Rev., **1993**, 93, 2037.

aryle) et un substituant carboné de faible taille, dérivé d'alcyne. Le choix de ces groupements devrait permettre de :

- i) générer une bonne diastéréo-différenciation
- ii) stabiliser d'avantage le carbocation et ainsi d'en favoriser la formation.

La synthèse de tels substrats repose sur le prolongement de la stratégie précédemment mise en œuvre pour la synthèse des cétones **II-12**, qui repose sur les amides dérivés de la morpholine développés par Dittrich ⁸². A partir de ces amides, il obtient un panel assez large de cétones, par ajout d'organolithiens.

Nous avons adapté cette méthodologie pour accéder aux substrats précurseurs de notre réaction cible. Un chlorure d'acide est condensé avec de la morpholine, l'amide obtenu est α -allylé, puis un agent organométallique (R²M) est ajouté pour accéder à la cétone correspondante, qui sera à son tour transformée en alcool propargylique, par ajout d'un alcynure. Enfin, les éthers cibles sont obtenus par réaction de Williamson en milieu basique en présence d'iodométhane (**Tableau II-11**).

⁸² N. Dittrich, E.K. Jung, S. Davidson, D. Barker, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 4676.



Entrée	R ¹	R ²	R ³	II-12	rdt ^a	rd ^b
1	Ph	CH ₂ Ph	Ph	ll-12a	17%	87 :13
2	Ph	CH₂Ph	(CH ₂) ₂ OBn	ll-12b	17%	95 :05
3	(CH ₂) ₂ OBn	1-Naphtyl	Ph	ll-12c	48%	50 :50
4	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ OTBDP	ll-12d	49%	>98 :02
5	Ph	2-pyridyl	Ph	ll-12e	48%	>98 :02
6	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	SiMe ₃	II-12f	27%	94 :06
7	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₂ OBn	ll-12g	39%	91 :09
8	Ph	2-thiophenyl	SiMe ₃	ll-12h	9%	98 :02
9	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	2-thiophenyl	II-12i	38%	88 :12
10	CH ₂ Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ OTBDP	II-12j	60%	82 :18
11	Ph	2-thiophenyl	CH ₂ OBn	ll-12k	44%	>98 :02
12	CH ₂ OTBDMS	Ph	CH ₂ OBn	II-12I	46%	67 :33
13	(CH ₂) ₃ OBn	4-F-C ₆ H ₄	Ph	ll-12m	31%	61 :39
14	(CH ₂) ₃ OBn	n-Bu	Ph	ll-12n	9%	59 :41
arondoment	isolá ^b déterminé na	r RMN ¹ H du brut				

"rendement isolé, "déterminé par RMN ¹H du brut.

Tableau II-11. Synthèse de substrats avec carbones quaternaires

Ces différents substrats ont été engagés dans la séquence hydrozirconation / activation promue par le TMSOTf dans les conditions précédemment établies.

Comme nous l'avons évoqué dans la partie bibliographique, la réaction d'hydrozirconation des alcènes et des alcynes est le plus souvent régio et stéréosélective (Schéma II-22), plaçant le zirconium sur le carbone le moins encombré selon un mode de syn addition et menant respectivement aux alkylzirconocènes et aux vinylzirconocènes (E). Des exemples^{83,84} impliquant des ènynes indiquent que la réaction d'hydrozirconation procède

⁸³ P. Wipf, R. Corey, J. Stephenson, M. Walczak, Org. Lett., 2004, 6, 3009. ⁸⁴ H. Li, P.J. Walsh, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 8355.

chimiosélectivement sur la triple liaison, cependant la majorité de ces exemples concernent des alcynes terminaux. Dans notre cas, l'alcène terminal semble plus accessible, car moins encombré que l'alcyne, ainsi une chimiosélectivité en faveur de l'hydrozirconation de l'alcène est attendue.



Schéma II-22. Régio et stéréosélectivité de l'hydrozirconation

Nous obtenons des cyclopentanes sans toucher à la triple liaison, par conséquent l'hydrozirconation est bien régiosélective.

On constate que cette série offre une plus grande diversité structurale pour le cyclopentane, en effet, la présence d'un substituant alcynique, offre un degré de liberté supplémentaire et accentue la stabilité du carbocation, ce qui permet de ne plus se limiter aux seuls groupements électrodonneurs, mais à présent des combinaisons de substituants sont possibles et permettent d'obtenir le carbocycle avec une très bonne diastéréosélectivité.

La production de cyclopentanes avec des groupements alcools protégés **II-13c** (R¹= (CH₂)₂OBn) (**Tableau II-12**, entrée 3), **II-13d** (R³= (CH₂)₄OTBDPS, entrée 4), **II-13g** (R³= (CH₂)₂OBn, entrée 5) et alcynes protégés **II-13f** (R³=TMS, entrée 6) **et II-13h** (R³=TMS, entrée 8) ouvre à un large choix de post fonctionnalisations.

La formation du cyclopentane **II-13a** (entrée 1) n'a pas été observée dans les conditions classiques utilisées. Cet alcyne ne permet pas d'assurer une stabilisation suffisante au carbocation postulé.

Le composé **II-12a** qui dérive du phénylacétylène potentiellement plus stabilisateur a ensuite été testé. A présent, le cycle à 5 est observable dans le brut réactionnel, mais est accompagné du produit d'élimination de MeOH, plus abondant. Il y a compétition entre la formation du cycle et une élimination de type E1 qui, dans ce cas précis, conduit à un système conjugué (**Schéma II-23**).



Schéma II-23 Compétition cyclisation vs élimination du composé II-12a

Le spectre de RMN ¹H du mélange des deux produits est complexe, néanmoins ces deux composés sont identifiables et leur structure a été confortée par une analyse en spectrométrie de masse par impact électronique qui confirme la présence des deux produits. Les deux produits ont la même masse (336), les pics de fragmentations nous permettent de les caractériser. Pour II-13b', la perte de CH₂CH₂CH₃ (Pic à 293) et de Ph (Pic à 215) sont visibles (Graphique II-2). Pour II-13b, la perte de CH₂Ph (Pic à 245) est visible (Graphique II-1).







Graphique II-2. Spectre de masse du composé II-13b'

Plusieurs combinaisons d'alcynes et de composés aromatiques permettent d'obtenir le carbocycle avec une très bonne diastéréosélectivité. Hormis pour le substrat **II-13n (Tableau II-12,** entrée 15) où le cyclopentane est obtenu sous la forme d'un mélange 79 :21 de diastéréoisomères, vraisemblable conséquence d'une plus faible distinction entre les chaines carbonées (*n*-Bu et C=CPh).

Nous obtenons également le cyclopentane **II-13m** (entrées 13-14) porteur d'un groupement 4-F-C₆H₄, ce qui atteste que l'intermédiaire cationique nécessaire à la cyclisation peut être généré malgré la désactivation induite par ce type de groupements aromatiques qui peut être compensée par la présence de la triple liaison. Il est néanmoins nécessaire de porter le temps de réaction à 1h pour une complète conversion.

En effet, si la réaction est « quenchée » 30 min après l'ajout de TMSOTf, le cyclopentane est obtenu sous la forme d'un unique diastéréoisomère mais avec une conversion incomplète, de plus, on remarque que le co-produit (hydrolyse du zirconocène), obtenu en parallèle se présente sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères différents du produit engagé. Il y a un enrichissement diastéréoisomérique, un des deux diastéréoisomère réagirait plus vite, un dédoublement cinétique de ces deux diastéréoisomères semble envisageable (Page 79). En revanche si la réaction est maintenue à -50°C pendant 1h, avant l'hydrolyse, nous obtenons le cyclopentane toujours sous la forme d'un unique diastéréoisomère, mais à présent avec une conversion totale et un bon rendement.

Lors de cette étude, nous constatons que la température est un paramètre important pour l'étape de génération du carbocation et semble directement liée à la stabilité du carbocation. La température doit être adaptée au substrat engagé, en effet, pour les substrats à faible caractère donneur, il est nécessaire d'opérer à une température plus élevée. Toutefois, l'augmentation de la température de cyclisation n'affecte pas la stéréosélectivité, les carbocycles étant obtenus sous la forme d'un unique diastéréoisomère.

L'absence de cyclisation pour le substrat 2-pyridyl, (seul le produit d'hydrolyse du zirconocène est observé), pourrait avoir pour origine une coordination entre l'atome d'azote et le complexe de zirconium (**Figure II-3**). La faible stabilisation du carbocation par le cycle pyridinique π -déficient, peut également être défavorable à la cyclisation.



Figure II-3. Interaction éventuelle N-Zr défavorable à la cyclisation



Entrée	R ¹	R ²	R ³	II-13	rdt ^a	Rd ^b
1	Ph	CH₂Ph	(CH ₂) ₂ OBn	II-13a	-	-
2	Ph	CH₂Ph	Ph	II-13b	ND	ND
3	(CH ₂) ₂ OBn	1-Naphtyl	Ph	II-13c	51%	93 :7
4	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ OTBDPS	II-13d	78%	>98 :2
5	Ph	2-pyridyl	Ph	II-13e	-	-
6	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	SiMe₃	II-13f	84%	94 :6
7	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₂ OBn	II-13g	76%	>98 :2
8	Ph	2-thiophenyl	SiMe₃	ll-13h	90%	>98 :2
9	Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	2-thiophenyl	II-13i	58%	90 :10
10	CH₂Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ OTBDPS	II-13j	87%	>98 :2
11	Ph	2-thiophenyl	CH ₂ OBn	ll-13k	65%	>98 :2
12	CH ₂ OH	Ph	CH ₂ OBn	II-13I	80%	>98 :2
13	(CH₂)₃OBn	4-F-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	ll-13m	43%	>98 :2
14	(CH₂)₃OBn	4-F-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	II-13m ^c	66%	>98 :2
15	(CH₂)₃OBn	n-Bu	Ph	ll-13n	74%	79 :21

^arendement isolé, ^bdéterminé par RMN ¹H du brut, ^c1h at -50°C.

Tableau II-12. Synthèse de cyclopentanes avec carbones quaternaires

II.5. Hypothèse mécanistique

Les réactions de cyclisation déoxygénantes promues par un acide de Lewis ou de Brønsted sont bien établies pour adopter un mécanisme de type S_N1.⁸⁵ Dans certains cas, l'approche du nucléophile peut être stéréo-induite par un élément chiral installé sur la structure, ce qui

⁸⁵ (a) H. Yamamoto, K. Nakata, Org. Lett., 2018, 20, 7057. (b) H. Zheng, S. Ghanbari, S. Nakamura, D. G. Hall, Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 51, 6187. (c) Z-P. Zhan, J. Yu, H. Liu, Y. Cui, R-F. Yang, W.Z. Yang, J-P. Li, J. Org. Chem. 2006, 71, 8298.

donne accès à de très bonnes diastéréosélectivités dans le cas de processus intramoléculaires.⁸⁶

Dans l'exemple ci-dessous, mettant en jeu la synthèse de pipéridine 2,6 disubstituées à partir d'un mélange diastéréoisomérique d'acétates allyliques possédant une chaîne sulfonamide. Dans ce cas, seul le composé *cis* est obtenu, ce qui exclut un processus $S_N 2'$ sélectif. Les auteurs proposent une attaque sur un système π -allyle généré par une catalyse à FeCl₃. De plus, les auteurs ont mis en évidence la réversibilité de la substitution à l'origine de la convergence vers un unique diastéréoisomère (**Schéma II-24**).⁸⁷



Schéma II-24. Synthèse de pipéridines 2,6 disubstituées

Parallèlement aux réactions évoluant *via* une étape de type $S_N 1$, certaines approches évoluent selon un mécanisme concerté de type $S_N 2$, *via* une activation bimodale organisée.⁸⁸

Récemment, ce type d'organisation a été mis en place par Samec par le choix judicieux d'un acide bifonctionnel l'acide hypophosphorique (H₃PO₂), qui permet l'activation conjointe de l'amine et de l'alcool.^{88b} L'hydroxyle voit son caractère nucléofuge augmenter et l'amine est localisée à proximité du site électrophile (**Schéma II-25**).

⁸⁷A. Guerinot, A. Serra-Muns, C. Gnamm, C. Bensoussan, S. Reymond, J. Cossy, Org. Lett., **2010**, 12, 1808.

⁸⁶ (a) P. Trillo, A. Baeza, C. Nàjera, *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 2929. (b) M-A. Beaulieu, C. Sabot, N. Achache, K.C. Guérard, S. Canesi, *Chem. Eur. J.*, 2010, 16, 11224. (c) C. Bosset, P. Angibaud, I. Stanfield, L. Meerpoel, D. Berthelot, A. Guérinot, J. Cossy, *J. Org. Chem.*, 2015, 80, 12509.

⁸⁸ (a) A. Bunrit, P. Srifa, T. Rukkijakan, C. Dahlstrand, G. Huang, S. Biswas, R.A. Watile, J.S.M Samec, ACS Catal., **2020**, 10, 1344. (b) A. Bunrit, C. Dahlstrand, S.K. Olsson, P. Srifa, G. Huang, A. Orthaber, P.J.R. Sjöberg, S. Biswas,
F. Himo, J.S.M. Samec, J. Am. Chem. Soc., **2015**, 137, 4646. (c) I. Čorić, J.H. Kim, T. Vlaar, M. Patil, W. Thiel, B. List,
Angew. Chem. Int. Ed., **2013**, 52, 3490.



Schéma II-25. Synthèse de pyrrolidine via une activation bimodale

De même l'établissement de structure intime de type paire d'ions permet de préserver l'information stéréochimique.⁸⁹

Ainsi, Cook a décrit la cyclisation catalysée par du FeCl₃ d'une hydroxy aniline énantio-enrichie, où la haute sélectivité est attribuée à l'établissement d'une paire d'ions qui mime un état de transition de type $S_N 2$ (**Schéma II-26**).⁹⁰



Schéma II-26. Synthèse d'indoline avec transfert de chiralité

Il est à noter que dans le cas où le groupement R est un *para*-méthoxy benzyle, le produit racémique est obtenu. Un tel résultat semble indiquer que la paire d'ions soit moins associée dans le cas où un carbocation fortement stabilisé peut être généré.

Pour valider notre hypothèse mécanistique de la cyclisation, nous avons engagé indépendamment les deux diastéréoisomères du substrat **II-8d** (R¹ = Ph, entrée 4).

 ⁸⁹ (a) R.A. Watile, A. Bunrit, J. Margalef, S. Akkarasamiyo, R. Ayub, E. Lagerspets, S. Biswas, T. Repo, J.S.M. Samec, *Nature Commun.* **2019**, 10, 3826. (b) L.R. Jefferies, S.P. Cook, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2026.
 ⁹⁰ T. Marcyk, L. Jefferies, D. AbuSalim, M. Pink, M. Baik, S. Cook, *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.*, **2019**, 58, 1727.

Ainsi, à partir du diastéréoisomères **II-8d** *anti*, la conversion est totale et le composé **II-9c** est obtenu sous la forme d'un unique diastéréoisomère. Dans ces mêmes conditions, le diastéréoisomère **II-8d** *syn*, conduit également au même diastéréoisomère, mais accompagné du produit d'hydrolyse du zirconocène. On peut supposer qu'un diastéréoisomère mène plus rapidement au carbocation, ce qui pourrait être exploité dans un processus de dédoublement cinétique de ces deux diastéréoisomères.

Les deux diastéréoisomères conduisant au même produit, il est vraisemblable qu'il évolue tout deux vers un intermédiaire commun de type carbocation (**Schéma II-27**). Ce qui appuie la formation de ces carbocycles par un processus de type $S_N 1$. De plus, la possibilité d'engager un mélange de diastéréoisomères dans la réaction ne constitue pas un obstacle à la méthodologie, mais apporte une plus grande flexibilité dans la synthèse des substrats.



Schéma II-27. diastéréiosomères du substrat II-8d engagés séparement

Pour rendre compte de la diastéréosélectivité observée, nous pouvons supposer que les deux formes réactives du carbocation en équilibre rapide (éventuellement déplacé vers l'espèce où les interactions entre le Ph et le groupement R sont moindres) cyclisent avec des vitesses différentes (**Schéma II-28**) pour donner majoritaire le produit *trans*.

Si ces interactions sont moins prononcées, cas des substrats portant un substituant éthylénique (R = CH=CHR) moins volumineux, une diastéréosélectivité moins élevée est obtenue.



Schéma II-28. Formation du cyclopentane via deux voies

Précédemment, nous avons vu que les deux zirconocènes diastéréoisomères **II-8d** (**Figure II-4**) évoluaient de manière convergente vers le cyclopentane **II-9c** (**Schéma II-27**) avec toutefois des vitesses différentes. Cette différence d'aptitude, à générer le carbocation, pourrait être exploitée dans un processus de dédoublement cinétique, ceci en ajoutant un défaut d'acide de Lewis au mélange de zirconocènes. L'isomère le plus réactif, *anti* cycliserait, l'isomère *syn* moins réactif serait préservé et pourrait être engagé dans une autre transformation. La réaction de cyclisation constituerait un piège pour l'un des deux zirconocènes diastéréoisomères.



Figure II-4. Composé II-8d syn et anti

Pour cela nous sommes partis du composé **II-8d** sous la forme d'un mélange **syn :anti** (1.9 :1 de diastéréoisomères. Après formation du zirconocène, 0.5 équivalent de TMSOTf est ajouté. Dans ces conditions, le cyclopentane *trans* a été obtenu avec un ratio diastéréoisomérique supérieur à 19.1, tandis que le produit d'hydrolyse est obtenu sous la forme d'un mélange de 4 :1 (*syn :anti*) de diastéréomères, illustrant ainsi le dédoublement cinétique.

L'isomère minoritaire évolue plus rapidement vers le cyclopentane tandis que le majoritaire est d'avantage hydrolysé (**Schéma II-29, voie a**).

Bien que cette tendance ne soit pas fortement marquée, et probablement dépendante du substrat, des applications possibles dans le domaine de la résolution cinétique peuvent être envisagées.

Dans une première tentative, 0.5 équivalent de NBS a été ajouté avant l'hydrolyse pour donner le bromure correspondant sous la forme d'un mélange 4 :1 de diastéréomères. Cependant, le bromure n'a pas pu être isolé sous forme pure et des développements supplémentaires sont nécessaires pour valider cette approche (**voie b**).



Schéma II-29. Dédoublement cinétique

II.6. Valorisation de composés

Nous allons maintenant nous intéresser aux applications en synthèse de la méthodologie décrite précédemment. La possibilité d'accéder de manière stéréocontrôlée, à des cyclopentanes possédant un substituant alcényle ouvre la voie vers des chaînes saturées par simple hydrogénation. Ainsi le cyclopentane trisubstitué **II-13g**, sous atmosphère d'hydrogène en présence de Pd/C permet de simultanément réduire la triple liaison et de déprotéger l'alcool pour obtenir **II-14g** possédant une chaîne hydroxylée en position terminale (**Schéma II-30**).



La cycloaddition dipolaire [3+2] entre un dipôle (azoture) et un dipolarophile (alcyne) est une réaction très largement mise en œuvre pour la synthèse régiosélective de triazoles. Le noyau triazole est présent dans la structure de nombreux composés et présente des activités dans des domaines variés notamment en agrochimie et biologie. Ce motif est également présent dans la synthèse de potentiels candidats médicaments. On peut citer le tazobactam (**Figure II-5**)⁹¹, qui est un inhibiteur de la β -lactamase, commercialisé en combinaison avec la pipéracilline, un antibiotique à spectre large.



Figure II-5. Tazobactam

Dans le domaine des antibiotiques, les triazoles sont également utilisés pour améliorer la pharmacocinétique de certains médicaments.

La cycloaddition [3+2] est connue depuis le travail pionnier de Michael à la fin du 19^{ème} siècle, puis repris par Huisgen à partir des années soixante. L'inconvénient de cette méthode réside dans les températures élevées parfois requises avec un temps de réaction parfois très long, qui n'offre généralement pas ou peu de stéréosélectivité (**Schéma II-31**)⁹².

⁹¹ I. Bennett, N. Broom, G. Bruton, S. Calvert, B. Clarke, K. Coleman, R. Edmondson, P. Edwards, D. Jones, N. Osborne, G.J. Walker, *Antibiotics*, **1991**, 44, 331.

⁹² R. Huisgen, R. Grashey, H. Gotthardt, R. Schmidt, Angew.Chem. Int. Ed. Engl., **1962**, 1, 48.



Schéma II-31. Cycloaddition dipolaire [3+2] de Huisgen

Au début des années 2000, une catalyse au cuivre, mise en place simultanément par Sharpless⁹³ et Meldal,⁹⁴ a permis d'atteindre d'excellentes sélectivités. La réaction se réalise à température ambiante avec la formation d'un seul isomère. Plus récemment, des variantes au zinc⁹⁵, à l'iridium⁹⁶, ou encore au ruthénium⁹⁷ ont été décrites.

Avec notre méthodologie, nous avons pu obtenir le composé **II-13m** qui permet d'envisager une cycloaddition dipolaire [3+2] de Huisgen. Dans un premier temps, le mésylate est préparé de manière classique, puis engagé dans une réaction de substitution en présence d'azoture de sodium dans le DMF à 80°C. De manière intéressante, le brut réactionnel contient majoritairement le triazole, isolé avec un rendement de 50%. De l'azoture (18%) est récupéré puis soumis à nouveau aux mêmes conditions pour augmenter le rendement global de la synthèse. Il semble donc que la structure du substrat soit particulièrement propice pour ce type de cycloaddition (**Schéma II-32**).



Schéma II-32. Synthèse du motif triazole à partir de II-13m

⁹³ F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. Rostovtsev, L. Noodleman, B. Sharpless, V. Fokin, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 210.

⁹⁴ C. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, J. Org. Chem., **2002**, 67, 3057.

⁹⁵ C. D. Smith, M. F. Greaney, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 4826.

⁹⁶ E. Rasolofonjatovo, S. Theeramunkong, A. Bouriaud, S. Kolodych, M. Chaumontet, F. Taran, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 4698.

⁹⁷ L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. Sun, I. Williams, B. Sharpless, V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15998.

II.7. Synthèse de cyclopentanes énantioenrichis

La possibilité de réaliser la synthèse de ces cyclopentanes en version énantio-enrichie a ensuite été étudiée. Nous avons entrepris la synthèse des substrats selon une étape d'acylation diastéréosélective induite par la copule d'Evans.

La réaction d'aldolisation impliquant l'auxiliaire d'Evans est une réaction parfaitement maitrisée, hautement diastéréosélective et très largement développée dans la littérature.⁹⁸

Cette réaction implique la génération contrôlée d'un énolate, de bore notamment, de configuration *Z* par déprotonation, qui en présence d'un aldéhyde conduit aux produits d'aldolisation *syn* ou *anti* (**Schéma II-33**). La diastéréosélectivité est dépendante du métal M ainsi que de la taille des groupements R.



Schéma II-33. Aldolisation Evans

Du fait de son caractère acide de Lewis, le bore forme une interaction avec l'oxygène du carbonyle. La formation de l'énolate Z est privilégiée pour limiter les interactions gênes stériques (**Schéma II-34**).

 ⁹⁸ (a) D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6120. (b) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih J. Am. Chem. Soc., **1981**, 103, 2127. (c) H. Danda, M. M. Hansen, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 173. (d) C. H. Heathcock, B. L. Finkelstein, E. T. Jarvi, P. A. Radel, C. R. Hadley, J. Org. Chem., **1988**, *53*, 1922. (e) C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, *Science of Synthesis*, **2004**, *6*, 337. (f) J. E. Wilson, A. D. Casarez, David W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 11332. (g) M.A. Walker, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5747.



Schéma II-34. Formation énolate Z

Le cours de la réaction est ensuite directement lié au contrôle de l'approche du dérivé carbonylé.

Les énolates de bore et de titane sont privilégiés, par rapport aux énolates de lithium, lesquels conduisent à des mélanges d'isomères.

Dans le cas des énolates de bore, le mécanisme communément admis met en jeu un état de transition *pseudo* chaise de type Traxler-Zirmmerman. Dans le cas de la copule de configuration (*S*) (**Schéma II-35**), la réaction fait intervenir la face *Ré* de l'énolate *Z* et la face *Si* l'aldéhyde. Ce qui conduit au seul produit Evans *syn*. Avec les énolates de bore, il est également possible d'obtenir le produit Evans *anti* par ajout d'un complexe d'aluminium.



Schéma II-35. aldolisation via les énolates de bore

Lorsqu'un complexe de titane est mis en jeu, l'énolate (*Z*) est à nouveau généré. Cependant, le titane pouvant établir plus de coordinations que le bore, un agencement différent des partenaires va prendre place, l'encombrement des faces de l'énolate dans l'état de transition s'inverse. Ainsi, l'énolate subit une attaque sur sa face *Si* et l'aldéhyde se présente sous sa face *Ré*. Ce qui conduit au seul produit non Evans *syn*. On obtient une inversion de la diastéréosélectivité par rapport à l'utilisation du bore, ou plus précisément les configurations des deux centres créés sont inversées (**Schéma II-36**).



Schéma II-36. aldolisation via les énolates de titane

Notre objectif demeurant de contrôler uniquement la configuration du centre stéréogène, en α du carbonyle, nous avons privilégié une stratégie qui met en jeu une simple déprotonation par le LDA sans qu'il soit nécessaire d'ajouter un dérivé du bore, de l'aluminium ou du titane pour organiser l'approche de l'électrophile. Nous nous sommes donc orientés vers la réaction moins référencée d'acylation,⁹⁹ proche de la réaction d' α -alkylation, qui permet d'obtenir d'excellentes diastéréosélectivités (**Schéma II-37**).

⁹⁹ (a) T. Nakata. M.Fukui, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2219. (b) R. H. Currie, J. M. Goodman, Angew. Chem., Int.Ed., 2012, 51, 4695. (c) V. Flores-Morales, M. Fernandez-Zertuche, M. Ordonez, *Tetrahedron :Asymmetry* **2003**, *14*, 2693.



Schéma II-37. Acylation diastéréosélective

Ainsi, nous avons préparé les composés **II-10d** et **II-10e** par condensation de la copule d'Evans et de l'acide pent-4-énoïque. L'énolate de lithium est ensuite généré par ajout de LDA. Les céto-esters sont obtenus après addition du chlorure d'acide correspondant avec un rendement de 60% et sous la forme d'un unique diastéréoisomère.

Le traitement de **II-17** par le LiAlH₄, permet de réaliser conjointement la réduction de la cétone et la coupure de la copule pour mener aux diols. L'alcool primaire est ensuite protégé par un dérivé silylé et l'alcool secondaire éthérifié (**Schéma II-38**).



Schéma II-38. Préparation de substrat en version énantio-enrichie

Le cyclopentane est obtenu avec un rendement de 70%, sous la forme d'un unique diastéréoisomère. Mais dans le brut réactionnel nous obtenons le produit sous ses formes, protégée et déprotégée, lesquelles peuvent être isolées. Le produit silylé est déprotégé avec du TBAF pour conduire à l'alcool. Ces deux fractions sont analysées par HPLC possèdent toutes deux un excès énantiomérique de 93% (**Schéma II-39**).



Schéma II-39. Cyclisation en version énantio-enrichie

Lorsque la réaction remonte progressivement à 0°C, on favorise la formation du cycle avec l'alcool déprotégé. Le cyclopentane est obtenu avec un rendement de 83%, sous la forme d'un unique diastéréoisomère. Un excès énantiomérique de 96% est obtenu (**Schéma II-40**).



Schéma II-40. Cyclisation en version énantio-enrichie

Les réactions d'addition d'organométalliques (magnésiens et lithiens) sur des amides de Weinreb permettent d'accéder très proprement aux cétones, ou aux aldéhydes quand un hydrure est employé et à ce titre est très largement développée dans la littérature.¹⁰⁰

La présence d'un site de coordination permet de stabiliser l'intermédiaire tétraédrique (**Schéma II-41**), en particulier à basse température. La cétone est ainsi obtenue après hydrolyse, ce qui limite les réactions parasites notamment de sur-réduction, mais également la racémisation.

¹⁰⁰ (a) S. Nahm, S.M. Weinreb, *Tetrahedron Lett*, **1981**, 22, 3815. (b) S. Balasubramaniam, I.S. Aidhen, *Synthesis* **2008**, 3707.



Schéma II-41. Préparation de cétones à partir d'amide de Weinreb

Nous avons également étendu cette approche non racémique aux substrats possédant un centre quaternaire (page 76). Pour cela, nous avons intégré à la stratégie mise en place pour la préparation des substrats racémiques, une étape clé d'alkylation (ou d'allylation) diastéréosélective induite par la copule d'Evans.

Les composés **II-19j** et **II-19o** (**tableau II-13**, entrées 2-3) sont obtenus sous la forme d'un unique diastéréoisomère. En revanche, le composé **II-19d** (entrée 1) est obtenu sous la forme d'un mélange 93 :07 de diastéréoisomères.



Tableau II-13. Allylation diastéréosélective

La copule est ensuite ôtée par hydrolyse pour donner l'acide carboxylique analogue, qui est à son tour converti en amide de Weinreb. L'addition d'un organométallique (magnésien ou lithien) suivie de celle d'un alcynure puis de la méthylation de l'alcool selon les protocoles précédemment décrits, complètent la synthèse des substrats énantioenrichis (**Tableau II-14**).



Entrée	R ¹	R ²	R ³	II-12	rdt ^a	Rd ^b	
1	Ph	4-OMe-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ OTBDPS	ll-12d	26%	>98 :2	
2	CH₂Ph	4-OMe-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ OTBDPS	II-12j	26%	82 :18	
3	(CH₂)₃OBn	4-OMe-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₂ OBn	II-12o	32%	64 :36	
^a rendement isolé. ^b déterminé par RMN ¹ H du brut.							

 Tableau
 II-14.
 Préparation de substrats chiraux

Nous avons ensuite reproduit la séquence hydrozirconation/cyclisation promue par le TMSOTf que nous avons appliquée à ces substrats énantioenrichis. Nous obtenons les carbocycles correspondants sous la forme d'un unique diastéréoisomère avec de bons rendements.

Le cyclopentane **II-13j** (**Tableau II-15,** entrée 2) est obtenu avec un rendement de 84%, sous la forme d'un unique diastéréoisomère, à partir d'un substrat possédant un excès diastéréoisomérique de 64%, et un excès énantiomérique de 96%.

Le cyclopentane **II-13d** (entrée 1) est obtenu avec un rendement de 78% sous la forme d'un unique diastéréoisomère et un excès énantiomérique de 70%, proche de l'excès énantiomérique de 74% du substrat **II-12d**, nous permettant de déduire que l'intégrité énantiomérique est préservée à 91%, lors de la cyclisation.

Le composé **II-130** (entrée 3) obtenu sous un forme d'un mélange de diastéréoisomères 92 :08, a été réalisé en version non racémique. L'étape clé diastéréosélective a donné le produit sous un unique diastéréoisomère. Malheureusement, nous n'avons pas réussi à séparer les énantiomères du cyclopentane racémique. Nous pouvons conclure que l'étape de cyclisation est hautement diastéréosélective et non racémisante. De plus, l'accès aux précurseurs de cyclisation peut être réalisé selon une approche relativement éprouvée d'alkylation ou d'allylation d'Evans.



Entrée	R ¹	R ²	R ³	II-13	rdt ^a	Rd ^b	ee
1	Ph	4-OMe-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ OTBDPS	ll-13d	78%	>98 :2	70%
2	CH₂Ph	4-OMe-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ OTBDPS	II-13j	84%	>98 :2	96%
3	(CH₂)₃OBn	4-OMe-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₂ OBn	II-13o	70%	92 :8	-
^a rendement isolé, ^b déterminé par RMN ¹ H du brut.							

Tableau II-15. Cyclisation en version non racémique avec carbone quaternaire

III. Conclusion

L'accès aux 1,2 cyclopentanes de configuration *trans* est possible, de manière diastéréosélective. La méthodologie est basée sur une séquence d'hydrozirconation / cyclisation activée par du TMSOTf impliquant un carbocation.

En engageant séparément les diastéréoisomères du composé **II-8d** dans cette séquence hydrozirconation/cyclisation, seul le carbocycle *trans* est obtenu, ce qui confirme le passage par un carbocation et qu'un processus de type S_N1 était mis en jeu.

Par conséquent, un mélange de diastéréoisomères peut être engagé ce qui facilite la synthèse des substrats.

En revanche, la présence d'un groupement suffisament riche en électrons est indispensable pour permettre la formation d'un carbocation, ce qui limite la gamme de substrats éligibles à la cyclisation. Néanmoins, l'adjonction d'une chaîne additionnelle de type alcyne, permet d'élargir la gamme de substrats aux cyclopentanes 1,1,2 trisubstitués avec notamment des groupements peu électroattracteurs. L'autre atout du groupement alcyne est d'être suffisamment petit pour maintenir un haut niveau de diastéréosélectivité, et ainsi obtenir des cyclopentanes sous la forme d'un unique isomère avec formation d'un carbone quaternaire (**Schéma II-42**).



Schéma II-42. Synthèse de cyclopentanes disubstitués

Une version non racémique a été initiée à partir d'une stratégie Evans. Les cyclopentanes sont obtenus avec de très bons excès énantiomériques.

Un effet cinétique a été observé lors de la cyclisation. La poursuite de cette étude pourrait être orientée vers un dédoublement cinétique plus propre.

De plus, cette approche pourrait être mise à profit pour synthétiser des composés plus sophistiqués et d'intérêts biologiques.

Nous avons montré dans ce chapitre que l'accès à des carbocycles *via* une réaction d'hydrozirconation d'un alcène terminal était possible. La suite sera consacrée à la possibilité de réaliser l'hydrozirconation conjointe d'un alcène terminal et d'un amide.
Chapitre III : Synthèse de bromo-aldéhydes et de cyclopentanals

I.Introduction

I.1. Hydrofonctionnalisation d'alcènes par hydrométallation

La réaction d'hydrométallation très exploitée en synthèse, permet de fonctionnaliser les alcènes. Cette stratégie est abondamment décrite dans la littérature, un point bibliographique y a été consacré dans le chapitre I (Page 16).

I.1.1 Hydroboration sélective des alcènes terminaux

L'hydroboration d'alcènes a été décrite pour la première fois par Brown¹⁰¹ en 1956. C'est une méthode efficace et régiosélective de fonctionnalisation d'oléfines non activées applicable à tout type d'oléfines, contrairement à la réaction l'hydrozirconation qui demeure très sensible à l'encombrement. En particulier, les oléfines tri- et tétra-substituées sont inertes vis-à-vis de l'hydrozirconation.

L'hydroboration constitue la méthode de choix pour préparer de manière régiosélective des alcools terminaux, permettant ainsi d'ouvrir un vaste champ d'applications en synthèse. Cette stratégie est fréquemment mise en œuvre pour accéder à des molécules complexes. Comme par exemple la lonomycine A¹⁰² qui est un antibiotique, ou encore le nébivolol¹⁰³, qui est lui un vasodilatateur (**Schéma III-1**).

¹⁰¹ H. C. Brown, B. C. S. Rao, J. Am. Chem. Soc., **1956**, 78, 2582.

¹⁰² D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, J. Am. Chem. Soc., **1995**, 117, 3448.

¹⁰³ R. Volpicelli, P. Maragni, L. Cotarca, J. Foletto, F. Massaccesi, Process for preparing nebivolol. US Patent 8258323 B2 (**2012**).



Schéma III-1. Hydroboration d'alcènes

Männig et Nöth¹⁰⁴ ont démontré que l'utilisation d'un catalyseur peut gouverner la chimiosélectivité de l'hydroboration dans le cas d'énones. Comparativement à la variante non catalysée, où seule la réduction de la cétone par le catécholborane est observée, l'utilisation d'un catalyseur de Rhodium permet l'hydroboration sélective du fragment alcène (**Schéma III-2**).



Schéma III-2. Chimiosélectivité de l'hydroboration

L'hydroboration non catalysée d'un alcène conduit généralement au produit anti-Markovnikov (**Schéma III-3a**).¹⁰⁵ Le recours à la catalyse peut éventuellement inverser cette régiosélectivité et donner accès à l'adduit Markovnikov.

En version catalytique, la régio-sélectivité obtenue dépend du catalyseur métallique, des ligands mais également des propriétés stéréo-électroniques du substrat.

¹⁰⁴ D. Männig, H. Nöth, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1985**, 24, 878.

¹⁰⁵ G. W. Kabalka, T. M. Shoup, N. M. Goudgaon, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5930.

Dans le cas des alcènes monosubstitués, l'utilisation de RhCl₃ comme catalyseur conduit majoritairement à l'alcool Markovnikov (**Schéma III-3b**).¹⁰⁶



Schéma III-3. Régiosélectivité de l'hydroboration

Des versions énantiosélectives ont également été décrites pour cette réaction. Ainsi l'utilisation d'un complexe de cobalt iminopyridine-oxazoline permet d'atteindre d'excellentes énantiosélectivités lors de l'hydroboration par le pinacolborane de l' α -méthylstyrène ceci avec une régiosélectivité *anti*-Markovnikov (**Schéma III-4**).¹⁰⁷



Schéma III-4. Enantiosélectivité de l'hydroboration catalysé au cobalt

¹⁰⁶ T. C. Morrill, C. A. D'Souza, L. Yang, A. J. Sampognaro, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2481.

¹⁰⁷ L. Zhang, Z. Zuo, X. Wan, Z. Huang, J. Am. Chem. Soc., **2014**, 136, 15501.

D'autres métaux peuvent être utilisés dans ces réactions d'hydroboration: lithium¹⁰⁸, nickel¹⁰⁹, palladium¹¹⁰, ruthénium¹¹¹, iridium¹¹², samarium¹¹³, lanthane¹¹⁴, titane¹¹⁵, ou encore le zirconium¹¹⁶.

I.1.2. Hydrohalogénation d'alcènes terminaux

Alternative à la séquence hydroboration/oxydation/mésylation (tosylation) menant aux alcools terminaux activés, la séquence hydrozirconation/halogénation est également exploitée en synthèse pour réaliser une hydrohalogénation régiosélective anti-Markovnikov et ainsi accéder au même type de synthon électrophile en une seule étape. Cette stratégie a été utilisée pour synthétiser la (±)-lupinine (**Schéma III-5**).¹¹⁷



Schéma III-5. Synthèse de Lupinine

I.1.3. Hydroacylation d'alcènes terminaux

Les zirconocènes peuvent être impliqués dans des réactions d'hydroacylation et conduire à des cétones. Wipf¹¹⁸ a mis en place une méthode pour réaliser ce type de réaction. Après une étape d'hydrozirconation de l'alcène, l'ajout d'un chlorure d'acide en présence d'une quantité catalytique de CuBr.SMe₂ conduit à la cétone correspondante. La faible nucléophilie du

¹⁰⁸ A. Arase, Y. Nunokawa, Y. Masuda, M. Hoshi, J. Chem.Soc. Chem. Commun., **1991**, 205.

¹⁰⁹ I. D. Gridnev, N. Miyaura, A. Suzuki, *Organometallics*, **1993**, 12, 589.

¹¹⁰ Y. Matsumoto, M. Naito, T. Hayashi, *Organometallics*, **1992**, 11, 2732.

¹¹¹ K. Burgess, M. Jaspars, Organometallics, **1993**, 12, 4197.

¹¹² J. A. Brinkman, T. T. Nguyen, J. R. Sowa, Org. Lett., **2000**, 2, 981

¹¹³ K. N. Harrison, T. J. Marks, J. Am. Chem. Soc., **1992**, 114, 9220.

¹¹⁴ G. A. Molander, D. Pfeiffer, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 361.

¹¹⁵ X. He, J. F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc., **1996**, 118, 1696.

¹¹⁶ S. Pereira, M. Srebnik, Organometallics, **1995**, 14, 3127.

¹¹⁷ M. Hajri, C. Blondelle, A. Martinez, J.L. Vasse, J. Szymoniak, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 1029.

¹¹⁸ P. Wipf, W. Xu, *Synlett*, **1992**, 716.

zirconocène contraint les auteurs à réaliser une étape de transmétallation avec du Cul (Schéma III-6).

Srebnik¹¹⁹ réalise ces hydroacylations sur des bora-zirconocènes. Dans ce cas, une étape de transmétallation n'est pas nécessaire.



Schéma III-6. Hydroacylation via un zirconocène

Au laboratoire, cette méthode¹²⁰ a été appliquée à des amines homoallyliques. La séquence d'hydrozirconation/acylation permet d'accéder aux aminocétones protégées, précurseurs idéaux des imines cycliques. Une nouvelle fois, une étape de transmétallation avec du Cul est indispensable pour activer la réaction (**Schéma III-7**).



Schéma III-7. Hydroacylation d'amines homoallyliques

I.2. Réactivité des amides avec le réactif de Schwartz

I.2.1. Réduction d'amides tertiaires en aldéhydes

La réactivité des amides tertiaires est relativement faible, il est par conséquent difficile de les réduire. Le réactif de Schwartz permet une réduction non désoxygénante avec coupure de la liaison C-N, *via* le passage par un métala-aminal, suivi d'une hydrolyse en conditions douces.³⁴

¹¹⁹ B. Zheng, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5665.

¹²⁰ N. Coia, N. Mokhtari, J-L. Vasse, J. Szymoniak, Org. Lett., **2011**, 23, 6292.

Cette méthode tolère une très grande variété de groupements fonctionnels tels que des esters des nitriles, etc (**Schéma III-8**).



Schéma III-8. Hydrozirconation d'amides tertiaires

I.2.2. Réduction d'amides secondaires/primaires en aldéhydes

La réduction d'amides secondaires et primaires en aldéhydes par le réactif de Schwartz est également très efficace. Il faut néanmoins augmenter le nombre d'équivalents de zirconium respectivement à 2 équivalents et 3 équivalents (**schéma III-9**).



Schéma III-9. Réduction amide primaire ou secondaire en aldéhyde

I.2.3. Réduction d'amides de Weinreb

Les amides de Weinreb sont également réductibles par le réactif de Schwartz. Il est vraisemblable que la présence du groupement méthoxy assure une plus grande stabilité à l'adduit zircona aminal par une interaction Zr-O supplémentaire.

Mais à ce jour, le produit d'insertion de l'amide dans la liaison Zr-H n'est pas encore totalement déterminé. Deux modes de coordination du métal peuvent être envisagés, un premier, proche de celui proposé pour les amides tertiaires, impliquant une coordination avec l'oxygène et l'azote de l'amide (avec deux agencements possibles), un second où le zirconium est lié aux deux oxygènes (**Figure III-1**)^{100a}.



Figure III-1. Produits d'insertions possibles

I.2.4. Allylation direction d'amide

La stabilité du zircona-aminal (forme latente d'un iminium) offre de nombreuses possibilités de transformations ultérieures, notamment par addition d'un second agent nucléophile.

Dans l'exemple suivant décrit par Chida, le zircona-aminal, obtenu par hydrozirconation d'un amide tertiaire (ou secondaire), qui activé par du TFA évolue vers un iminium qui est ensuite piégé par de l'allyltributylétain (**Schéma III-10**).¹²¹



Schéma III-10. Allylation directe d'amides

I.3. Méthodes alternatives de réduction des amides

Les principales méthodes de réduction d'amides mettent en jeu une étape d'hydrogénation¹²² ou plus couramment des hydrures métalliques. Les principales sources d'hydrures utilisées pour réduire les amides en amines sont le LiAlH₄ et le NaBH₄ à haute température.¹²³ L'hydrogénation demeure peu chimiosélective, contrairement à l'hydrosilylation qui tolère en général les esters ainsi que les groupements cyano et nitro.

¹²¹ Y. Oda, T. Sato, N. Chida, Org. Lett., **2012**, 14, 3, 950.

¹²² B. Wojcik, H. Adkins, J. Am. Chem. Soc., **1934**, 56, 2419.

¹²³ J. Magano, J.R. Dunetz, Org. Process Res. Dev., **2012**, 16, 1156.

D'autres méthodes ont été développées pour palier ces problèmes.

I.3.1. Stratégie de Charette

Le groupe de Charette a mis au point une stratégie de réduction d'amide tertiaire en amine tertiaire à partir d'un réducteur organique. Cette méthode qui repose sur l'activation de l'amide par Tf₂O permet le passage à un premier iminium très électrophile qui évolue vers un second iminium par hydrosilylation, la réduction finale par un ester de Hantzsch conduit à l'amine (**Schéma III-11**).¹²⁴



Schéma III-11. Réduction amide en amine via la méthode de Charette

L'équipe de Charette a également montré qu'il était possible d'obtenir l'aldéhyde à partir d'un amide secondaire en utilisant une source d'hydrure différente. L'iminium subit une hydrosilylation par Et₃SiH en présence de 2-fluoropyridine. L'hydrolyse finale conduit à l'aldéhyde (**Schéma III-12**).¹⁸



Schéma III-12. Réduction amide avec 2-FPyr en aldéhyde

I.3.2. Réduction par hydrosilylation

En absence d'activation ou d'additifs, les silanes ne sont généralement pas assez réactifs pour réduire les amides. Il est nécessaire de les activer avec notamment des catalyseurs

¹²⁴ G. Pelletier, W.S. Bechara, A.B. Charette, J. Am. Chem. Soc., **2010**, 132, 12817.

métalliques. Une grande gamme de catalyseurs à base notamment de rhodium¹²⁵, zinc¹²⁶, molybdène¹²⁷, ruthénium ¹²⁸ ou encore platine¹²⁹ a été développée. Et₃SiH et PhSiH₃ sont les dérivés silylés les plus utilisés pour réaliser l'hydrosilylation¹³⁰ (**Schéma III-13**).



Schéma III-13. Hydrosilylation catalysé par des métaux de transition

I.3.3. Réduction par hydrogénolyse

L'hydrogénation catalytique hétérogène et homogène des amides en amines a été très développée.¹³¹ Elle permet la réduction *via* la rupture de la liaison C-O. En revanche cette stratégie présente de nombreux inconvénients notamment, le recours à de hautes pressions et/ou températures, ce qui s'accompagne d'une faible compatibilité avec certains groupes fonctionnels.

I.3.4. Réduction par des hydrures de bore

L'une des alternatives pour réduire les amides dans des conditions douces est l'hydroboration. Elle permet une réduction désoxygénante et sélective d'amides sans recours à un métal de transition. En particulier, la co-catalyse $B(C_6F_5)_3$ / BF_3 ·OEt₂, se révèle compatible avec de nombreux groupements fonctionnels et donne accès à une grande variété d'amines (**Schéma III-14**).¹³²

¹²⁵ T.V.G. Nguyen, W-J. Yoo, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 452.

¹²⁶ S. Das, Addis, K. Junge, M. Beller, Chem. Eur. J., **2011**, 17, 12186.

¹²⁷ A. Volkov, F. Tinnis, T. Slagbrand, I. Pershagen, H. Adolfsson, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 14508.

¹²⁸ Y. Motoyama, K. Mitsui, T. Ishida, T. H. Nagashima, J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127, 13150.

¹²⁹ S. Hanada, E. Tsutsumi, Y. Motoyama, H. Nagashima, J. Am. Chem. Soc., **2009**, 131, 15032.

¹³⁰ A. Volkov, F. Tinnis, T. Slagbrand, P. Trilloa, H. Adolfsson, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45, 6685.

¹³¹ A.M. Smith, R. Whyman, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 5477.

¹³² Y. Pan, Z. Luo, J. Han, X. Xu, C. Chen, H. Zhao, L. Xu, L; Q. Fan, J. Xiaoc, *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, 361, 2301.



Schéma III-14. Hydroborylation d'amide

I.3.5. Réduction en énamine

La réduction d'amide en énamine est également décrite dans la littérature dans le cas des amides énolisables. Dans ce cas, deux voies possibles sont envisageables pour obtenir l'énamine : le passage par un iminium ou bien une déprotonation élimination. L'iminium étant très réactif, il peut facilement être réduit et conduire à l'amine (**Schéma III-15**).



Schéma III-15. Réduction d'un amide en énamine

I.3.6. Réduction en imine

Selon une approche similaire, des imines peuvent être obtenues à partir d'amides secondaires. A nouveau, deux chemins peuvent mener à l'imine à partir de l'hémiaminal (Schéma III-16).





I.3.7. Réduction en alcool

Szostak, Procter¹³³ et leur équipe ont décrit pour la première fois la réduction d'amide (primaire, secondaire et tertiaire) en alcool à partir de Sml₂. Cette méthode est compatible avec une large gamme de groupes fonctionnels, en particulier les alcènes et les halogénures d'aryles. Cette stratégie suit un processus de type radicalaire (**Schéma III-17**).



Schéma III-17. Réduction amide en alcool

I.4. Objectif de thèse chapitre III

Dans cette partie, nous souhaiterions exploiter deux réactivités distinctes du réactif de Schwartz, la réduction d'amide et l'hydrozirconation d'alcènes, que nous envisageons d'appliquer à des amides insaturés pour obtenir un bis-zirconocène. La transformation sélective du fragment C-Zr est ensuite visée, suivie de la libération de la fonction aldéhyde par hydrolyse.

En particulier, l'objectif de cette seconde partie de thèse serait d'accéder à des bromoaldéhydes qui constituent des briques moléculaires intégrant deux unités électrophiles, pouvant notamment intervenir dans la synthèse de carbocycles ou d'hétérocycles (**Schéma III-18**).

¹³³ M. Szostak, M. Spain, A.J. Eberhart, D.J. Procter, J. Am. Chem. Soc., **2014**, 136, 2268.



Schéma III-18. Objectif de l'étude

L'accès aux bromoaldéhydes est largement décrit dans la littérature en plusieurs étapes.

A partir d'un dérivé bromé, il est possible d'obtenir son homologue aldéhyde par une réduction d'ester avec du DIBAL,¹³⁴ ou par oxydation d'un alcool avec un sel de chrome¹³⁵ ou encore l'oxydation d'un alcène terminal selon un procédé Wacker avec de la benzoquinone et de l'oxygène catalysé au palladium¹³⁶ (**Schéma III-19**).



Schéma III-19. Synthèse de bromo-aldéhyde à partir d'un dérivé bromé

¹³⁴ D. Enders, H. J. Scherer, J. Runsink, *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 1929.

¹³⁵ M. Guardingo , E. Bellido, R. Miralles-Llumà, J. Faraudo, J. Sedó, S. Tatay, A. Verdaguer, F. Busqué, D. Ruiz-Molina, *Small*, **2014**, 10, 1594.

¹³⁶ S. Komori, Y. Yamaguchi, Y. Murakami, Y. Kataoka, Y. Ura, *ChemCatChem*, **2020**, 12, 3946.

II. Résultats et discutions

II.1. Synthèse d'un amide modèle

Pour initier cette étude, nous avons porté notre choix sur les amides de Weinreb dont les adduits issus du transfert de l'hydrure de zirconium semblent particulièrement stabilisés. Le zirconaminal correspondant pourrait constituer une forme masquée stable de la fonction aldéhyde permettant de réaliser l'hydrohalogénation de la partie alcène de l'amide de Weinreb insaturé.

La synthèse de l'amide modèle **III-1-a** repose sur l' α -allylation du 2-phénylacétate de méthyle, suivie d'une étape d'amidation avec la *N*,*O*-diméthylhydroxylamine en présence de iPrMgCl avec un rendement global de 74% sur ces deux étapes (**Schéma III-20**).



Schéma III-20. Synthèse de l'amide de Weinreb III-1a

II.2. Optimisation de la réaction d'halogénation

La séquence bishydrozirconation /halogénation à partir de **III-1-a** a été ensuite étudiée. La réaction est conduite dans le CH₂Cl₂ en utilisant deux équivalents de réactif de Schwartz dans un premier temps, puis une série de réactifs d'halogénation a été criblé dans la seconde phase de la séquence.

Typiquement, ZrCp₂(H)Cl (2 équivalents) est ajouté à une solution du composé **III-1a**, le mélange réactionnel est agité à température ambiante jusqu'à obtention d'une solution jaune limpide, puis le réactif d'halogénation (1 équivalent) est ajouté en une portion. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, H₂O est ajouté.

L'utilisation de NCS (**Tableau III-1**, entrée 1) a échoué et n'a pas donné le produit halogéné. En revanche, le brome (entrée 2) et l'iode (entrée 3) peuvent être incorporés de manière régio-sélective avec de bonnes conversions, fournissant l'aldéhyde souhaité.

Nous avons souhaité voir si le changement de solvant influait sur le cours de la réaction d'halogénation. L'utilisation de THF (entrée 4), a conduit à une plus faible conversion. Nous avons continué l'étude avec le NBS comme agent d'halogénation en opérant dans le CH₂Cl₂.



Entrée	Solvant	X	III-2aª
1	CH_2CI_2	NCS, Cl	-
2	CH_2CI_2	NBS, Br	III- 2aBr , 78%
3	CH_2CI_2	I ₂ , I	III-2 al, 70%
4	THF	NBS, Br	III- 2aBr , 58%
^a conversion	·	·	·

Tableau III-1. Criblage du réactif d'halogénation

II.3. Synthèse des substrats III-1

Pour exemplifier la méthode, une première série d'amides de Weinreb a été préparée selon la séquence utilisée pour l'amide modèle **III-1a**.

Ainsi les amides **III-1b-1e** possédant une ramification alkyle ou cinnamyle (**Tableau III-2**, entrées 1-3) ont été obtenus.

Chapitre III : Synthèse de bromo-aldéhydes et de cyclopentanals

CO₂Me ⊣ −	LDA, THF	CO₂Me R ←	[/] PrMgCl, TH	CI F R III-1
entrée	R		III-1	rdt
1	PhCH=CH-C	H ₂	III-1b	56%
2	(CH ₂) ₃ -OBI	า	III-1c	46%
3	<i>i</i> -pentyl		III-1d	60%
4	Bn		lll-1e	63%

Tableau III-2. Synthèse des substrats III-1 à partir d'esters

Une seconde série d'amides de Weinreb a été préparée selon une autre approche à partir d'acides carboxyliques. Ces acides sont déprotonnés par deux équivalents de *n*BuLi puis α-allylés par ajout de bromure d'allyle. Ces acides ont été ensuite engagés dans des conditions classiques de couplage avec l'EDCI en présence de DMAP et de Et₃N pour conduire aux amides de Weinreb III-1 porteurs d'un substituant aromatique ou hétéroaromatique III-1f-1i (Tableau III-3, entrées 1-4).



 Tableau III-3. Synthèse des substrats III-1 à partir d'acides

II.4. Synthèse de bromopentanals

Avec les conditions en mains, ces amides de Weinreb **III-1** ont été engagés dans la séquence bis-hydrozirconation / bromation.

Ainsi, une gamme de 5-bromo pentanals substitués en positions 2 a été obtenue avec des rendements compris entre 28% et 71%. Les 2-alkyles **III-2b-2d** (**Tableau III-4**, entrées 2-4) peuvent être isolés sous une forme presque pure en utilisant des techniques chromatographiques standards. Dans le cas du composé **III-2b** (R= PhCH=CH-CH₂, entrée 2), le fragment cinnamyle demeure inerte vis-à-vis de l'hydrozirconation ainsi la double hydrozirconation procède de manière chimiosélective sur l'amide de Weinreb et l'alcène terminal.

Les dérivés 2-aryles **III-2a**, **III-2f-2i** (entrées 1 et 6-9) se révèlent sensibles et de la dégradation est observée lors de l'étape de purification sur gel de silice. Le bromo aldéhyde **III-2a** a pu être purifié en effectuant une filtration très rapide sur gel de silice sur une petite quantité. En revanche sur des quantités plus importantes, le rendement chute à 28% et s'accompagne d'une forte dégradation. Parmi, ces produits de dégradation, nous avons pu identifier le composé dihydro-2H-pyran **III-3a**, qui est un produit de cyclisation du dérivé bromé souhaité.



Tableau III-4. synthèse de 5-bromopentanal III-2

Il est vraisemblable que ces aldéhydes s'équilibrent avec leur forme énol conjuguée, laquelle peut cycliser. La formation du composé peut être optimisée en traitant le brut réactionnel par du *t*BuOK (**schéma III-21**).



Schéma III-21. Préparation du 3,4-dihydro-2H-pyran III-3a

II.5. Synthèse de bromo-esters α , β -insaturés

La relative instabilité de ces bromo-aldéhydes **III-2a,f-i** nous a conduit à les convertir en esters α , β -insaturés par oléfination de Wittig, directement à partir du brut réactionnel. Les bromoaldéhydes **III-2a,f-i** ont ainsi pu être caractérisés de manière indirecte. Ainsi, une gamme de bromo-esters **III-4a-4e** (**Tableau III-5**, entrées 1-5) a été obtenue avec des rendements compris entre 40% et 66%. A l'exception du substrat **III-4c** ($R=(CH_2)_3$ -OBn, entrée 3) où le rendement chute à 25%.



Entrée	R	111-4	rdt ^a
1	Ph	III-4a	64%
2	PhCH=CH-CH ₂	III-4b	42%
3	(CH₂)₃-OBn	III-4c	25%
4	<i>i</i> -pentyl	III-4d	43%
5	Bn	III-4e	57%
6	4-MeOC ₆ H ₄	III-4f	88%
7	2-thiophenyl	III-4g	64%
8	4-FC ₆ H ₄	III-4h	75%
9	2-Br-C ₆ H ₄	III-4i	61%
^a Rendement à partir de III-1			

Tableau III-5. synthèse de bromo-ester α , β -insaturé

La séquence a ensuite été étendue aux amides de Weinreb homologues, fournissant le 6bromohexanal 3-substitué correspondant.

II.6. Synthèse des substrats III-5

La réaction d'addition 1,4 d'un fragment carboné, également appelé addition de Michael, a été décrite en 1883 par Komnenos¹³⁷. Cette réaction fut plus largement étudiée par Michael qui la développa avec une grande variété de substrats. De nos jours, ces additions conjuguées

¹³⁷ T. Komnenos, *Liebigs Ann. Chem.*, **1883**, 218, 145.

de nucléophiles restent énormément utilisées en synthèse organique. Cette réaction résulte de l'addition d'un nucléophile (donneur de Michael) sur un système insaturé conjugué avec un groupe électroattracteur (accepteur de Michael) (**Schéma III-22**).



Schéma III-22. Addition de Michael

II.6.1. Addition de Michael asymétrique

Les variantes diastéréosélectives de l'addition de Michael peuvent tout aussi bien se faire par voie organométallique (sous catalyse au Cu)¹³⁸ en version asymétrique¹³⁹ et/ou organocatalytique avec notamment catalyseurs à squelette proline¹⁴⁰ (**Schéma III-23**).



Schéma III-23. Addition de Michael en version asymétrique

¹³⁸ C. Hui, F. Pu, J.Xu, *Chem.Eur.J.*, **2017**, 23, 4023.

¹³⁹ W. Zhou, Q. Xiao, Y. Chang, Q. Liu, X. Zang, M. Hu, X. Zeng, Z. Du, G. Zhong, *Heterocycl. Commun.*, **2019**, 25, 116.

¹⁴⁰B. List, P. Pojarliev, H.J. Martin, Org. Lett., **2001**, *3*, 2423.

Des variantes de l'addition de Michael sont référencées dans la littérature, notamment pour former des liaisons hétéroatome-carbone. On peut citer: les Oxa-Michael¹⁴¹, les Oza-Michael¹⁴², les Phospha-Michael¹⁴³, les Sulfa-Michael¹⁴⁴, ou encore les Seleno-Michael¹⁴⁵.

II.6.2. Addition de Michael avec des organocuprates

Les organomagnésiens ou organolithiens sont considérés comme des nucléophiles durs, pour lesquels l'addition 1,2 est privilégiée, contrairement aux nucléophiles mous, tels les organocuprates, plus à même de réaliser des additions de Michael.

Nous avons opté pour l'utilisation d'organocuprate, généré en amont à partir de CuBr. SMe₂ et de bromure d'allylmagnésium, combiné à un accepteur de Michael de type oxazolidinone (Schéma III-24).



Schéma III-24. Addition 1,4 de diallylcuprate

La préparation de ces amides **III-5** repose sur l'addition de Michael d'un fragment allyle, *via* un allylcuprate (préparé avec du bromure d'allylmagnésium et de CuBr.SMe₂), sur des dérivés 3-acryloyloxazolidin-2-one. Ces substrats peuvent être obtenus; par i) condensation de la 2-oxazolidinone avec un chlorure d'acide α , β -insaturé ou ii) par couplage avec un acide carboxylique α , β -insaturé. Une ultime étape de condensation de l'amidure d'aluminium dérivé de la *N*,*O*-diméthylhydroxylamine permet d'accéder aux amides de Weinreb visées (**Tableau III-6**). ¹⁴⁶

¹⁴¹ C. Nisinga, S. Brase, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 1218.

¹⁴² M. Vinogradov, O. Turova, S. Zlotin, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, 17, 3670.

¹⁴³ D. Enders, A. Saint-Dizier, M-I. Lannou, A. Lenzen, Eur. J. Org. Chem., 2006, 29.

¹⁴⁴ J. Chen, S. Meng, L. Wang, H. Tang, Y. Huang, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 4184.

¹⁴⁵ D. Taninia, S. Scarpelli, E. Ermini, A. Capperucc, Adv. Synth.Catal., **2019**, 361, 2337.

¹⁴⁶ (a) A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett*, **1977**, 18, 4171. (b) M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.*, **1997**, 339, 517.

Divers amides III-5a-5h (Tableau III-6, entrées 1-8) ont été obtenus avec des rendements moyens de 32% à très bons de 84%.

	CuBr.SMe ₂	R <u>MeONH(Me).HCI</u> AlMe ₃	► MeO _N III-5
Entrée	R	III-5	Rdt ^a
1	Ph	III-5a	84%
2	2-Furyl	III-5b	36%
3	4-MeO-C ₆ H ₄	III-5c	66%
4	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	III-5d	34%
5	1-Naphthyl	III-5e	38%
6	(CH ₂) ₂ Ph	III-5f	50%
7	<i>i</i> Pr	III-5g	81%
8	C(Me) ₂ -CH ₂ -CH=CHPh	III-5h	32%
^a rendement sur deux étapes.			

Tableau III-6. Synthèse des amides III-5 via la voie A

Pour certains substrats, notamment les dérivés de la pyridine, nous avons élaboré une voie alternative, reposant sur l'addition 1,4-d'allyltriméthylsilane activé par une source de fluorure (TMAF) sur un ester α , β -insaturé de *tert*-butyle. La fonction ester est ensuite convertie en amide de Weinreb pour donner les amides **III-5**.

Lors de la formation du dérivé indolique **III-5I** (**Tableau III-7**, entrée 4), une compétition entre l'addition 1,4 et l'addition 1,6 est observée (**Figure III-2**).



Figure III-2. Compétition entre l'addition 1,4 et 1,6

Pour le composé bromo-aryle **III-5j** (entrée 2), la chute de rendement est due cette fois-ci à une compétition entre la réaction souhaitée et une cascade Michael/Michael qui conduit au composé **III-6** (figure III-3).



Figure III-3. Composé III-6

A partir de cette voie de synthèse, nous obtenons une diversité de substrats, aryle III-5j (entrée 2), alcyne III-5i (entrée 1), des hétérocycles azotés III-5k-5I (entrées 3 et 4) et ainsi qu'un ferrocényle III-5m (entrée 5).

		MeONH(Me).HCl R iPrMgCl	► MeO_N R III-5
Entrée	R	III-5	Rdt ^a
1	C≡C-Ph	III-5i	28%
2	2-Br-C ₆ H ₄	III-5j	10%
3	3-Pyridyl	III-5k	16%
4	N-Méthyl-3-indol	III-5I	5%
5	Ferrocènyl	III-5m	74%
^a rendement sur deux étapes.			

Tableau III-7. Synthèse des amides III-5 via la voie B

II.7. Synthèse de bromohexanals

Ces substrats sont engagés dans les conditions réactionnelles précédemment établies pour accéder aux 6-bromohexanals correspondants. Ces derniers ont pu être purifiés quel que soit le substituant, aryles, vinyles ou alkyles, en position 3 ceci avec de bons rendements. Pour cette série, l'échange C-Zr \rightarrow C-I, est également efficace, le composé iodo-hexanal **III-7aI** (**Tableau III-8**, entrée 1) est isolé avec un rendement identique.

En revanche, les hétérocycles azotés (entrées 12-13) et le composé comportant la triple liaison (entrée 10) ne donnent que de la dégradation.

L'amide **III-7m** (entrée 14) avec le groupement ferrocényle peut être converti en halogénoaldéhyde mais n'est pas stable sur gel de silice et doit être engagé dans une transformation ultérieure sans purification.



Entrée	R	III-7	Rdt ^a
1	Ph (I)	III-7al	70%
2	Ph (Br)	III-7aBr	70%
3	2-Furyl	III-7b	69%
4	4-MeO-C ₆ H ₄	III-7c	76%
5	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	III-7d	90%
6	1-Naphthyl	III-7e	72%
7	(CH ₂) ₂ Ph	III-7f	93%
8	<i>i</i> Pr	III-7g	92%
9	C(Me) ₂ -CH ₂ -CH=CHPh	III-7h	76%
10	C≡C-Ph	III-7i	-
11	2-Br-C ₆ H ₄	III-7j	76%
12	3-Pyridyl	III-7k	_
13	N-méthyl-3 indol	III-7I	_
14	Ferrocènyl	III-7m	-

Tableau III-8. synthèse de 6-bromohexanals

II.8. Applications à partir des bromoaldéhydes

Pour valoriser nos composés bromoaldéhydes III-2 et III-7, nous avons réalisé des applications. La première a été effectuée à partir du composé III-2e, auquel un ylure est ajouté pour former le bromo-ester III-4e. Nous avons procédé au déplacement du brome par NaN₃, or nous avons obtenu directement le triazole III-8, fruit d'une cycloaddition/aromatisation (Schéma III-25) vraisemblablement activée par les conditions de réaction, notamment de température. Nous avons vu au chapitre 1 que le squelette triazole est présent dans certaines molécules présentant de potentielles activités biologiques.



Schéma III-25. Synthèse du composé III-8

Par la suite, nous avons modifié l'ordre des réactions, afin de préserver l'azoture et l'ester α , β insaturé. Ainsi l'azidoaldehyde **III-9** est obtenu de manière quantitative à partir du bromoaldéhyde **III-2e** puis engagé dans l'oléfination de Wittig à température ambiante pour donner l'azido ester **III-10** lequel est finalement placé dans des conditions de réduction de Staudinger. Dans ces conditions, l'amine primaire, générée *in-situ*, est idéalement positionnée par rapport à l'oléfine activée, pour effectuer une réaction d'aza-Michael et donner la pipéridine **III-11** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères 70 :30 avec un rendement de 64% (**Schéma III-26**).



Schéma III-26. Synthèse de la pipéridine III-11

L'imine d'Ellman figure parmi les fragments chiraux les plus diastéréodiscriminants en synthèse asymétrique¹⁴⁷. Des additions nucléophiles diastéréosélectives peuvent être réalisées sur les sulfinamines dérivées de cet auxiliaire. Ellman a présenté la synthèse asymétrique d'amines α ramifiées par addition de réactifs de Grignard sur ces imines¹⁴⁸. Cette réaction a été élargie aux organolithiens seuls ou en présence d'un équivalent d'AlMe₃¹⁴⁹. Pour rendre compte de la stéréoinduction, Ellman propose un état de transition chaise dans lequel le métal est coordinné à l'atome d'oxygène. L'addition a lieu sur la face Si de l'imine **(Schéma III-27)**.



Schéma III-27. Addition stéréocontrolée sur une imine d'Ellman

Il est possible d'inverser la stéréosélectivité dans l'addition des organolithiens sur ces mêmes imines en présence d'un excès d'AlMe₃. Dans ces conditions, l'oxygène et l'azote sont tous

¹⁴⁷ F. Ferreira, C. Botuha, F. Chemla, A. Perez-Luna, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1162.

¹⁴⁸ G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, J. Am. Chem. Soc., **1997**, 119, 9913.

¹⁴⁹ D. A. Cogan, J. A. Ellman, J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 268.

deux coordinés à un atome d'aluminium, l'attaque nucléophile s'effectue sur la face Ré de l'imine (**Schéma III-28**)¹⁵⁰.



Schéma III-28. Addition stéréocontrolée sur une imine d'Ellman

La dernière application a pour but de synthétiser la pipéridine III-14. Nous partons d'un bromoaldéhyde chiral énantioenrichi III-2e, obtenu *via* une alkylation diastéréosélective d'Evans selon l'approche décrite au chapitre 2 (Page 86). L'addition de l'amine d'Ellman de configuration *R* en présence de CuSO₄ donne l'imine III-12 sous la forme d'un unique diastéréoisomère avec 88% de rendement. L'ajout de MeMgBr permet d'obtenir l'amine secondaire III-13 de manière diastéréosélective. Une simple déprotonation à l'aide de NaH promeut la formation du cycle (Schéma III-29).



Schéma III-29. Synthèse de la pipéridine III-14

¹⁵⁰ W. Jiang, C. Chen, D. Marinkovic, J. A. Tran, C. W. Chen, L. M. Arellano, N. S. White, F. C. Tucci, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 8924.

Ces deux pipéridines ont été analysées par RMN 2D NOESY. Nous avons pu déduire la configuration *trans* de ces pipéridines (**Figure III-4**).



Figure III-4. Effet NOESY des pipéridines III-11 et III-14

II.9. Synthèse de cyclopentanals et de dihydropyranes

Après avoir évalué le potentiel synthétique des bromo-aldéhydes en tant que fragments bis électrophiles, d'autres applications de ces composés sont envisagées. Les aldéhydes comptent parmi les composés aisément énolisables, la présence d'un fragment bromoalkyle pourrait être exploitée pour la synthèse de carbocycles.

Ce proton étant relativement acide (pKa \approx 16) une base non nucléophile telle le *t*BuOK (pKa =17) semble particulièrement adaptée pour accéder aux carbocycles **III-15**.

Dans le cas des composés à 5 chainons **III-2**, seuls les dihydropyranes **III-3a** et **III-3c** ont été obtenus. La O-alkylation est favorisée, il est probable que la formation de cycles à 4 chaînons est moins favorable (**Schéma III-30**).



Schéma III-30. Synthèse des dihydropyranes

En revanche, à partir des 6-bromohexanals **III-7**, la cyclisation mène exclusivement aux cyclopentancarbaldéhyde **III-15**.

Les cyclopentancarbaldehydes constituent des briques moléculaires intéressantes pour la synthèse de composé polycycliques. Ce type d'unité structurale est présent dans la structure de la photocitral A¹⁵¹, un monoterpène issu de la *Pelargonium citronellum* et du gingembre, utilisé comme un potentiel biomarqueur de la consommation de produits alimentaires ; ou encore dans l'iridodial,¹⁵² un substrat de l'enzyme iridoïde oxydase intervenant dans la biosynthèse de l'acide 7-désoxyloganétique (**Figure III-5**).



Figure III-5. Composés naturels à squelette cyclopentancarbaldéhyde

Typiquement, un équivalent de *t*BuOK est ajouté à une solution de **III-7** dans du THF à 0°C. Au bout de 30 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé.

De manière intéressante, la présence d'un substituant à proximité du site de cyclisation permet d'induire une haute diastéréosélectivité.

Les isomères *cis* et *trans* du composé **III-15a** (**Tableau III-9**, entrée 1) sont décrits dans la littérature, ce qui nous permet d'attribuer directement la configuration relative *trans*.¹⁵³

Ainsi, nous avons obtenu des cyclopentanecarbaldéhydes **III-15** comprenant des substituants aryles (entrées 1-5), hétéroaryles (entrée 6), alkyles (entrées 7 et 8), ou vinyle (entrée 9) en position 2 ont été obtenus avec de bons rendements.

Nous avons également obtenu le 2-ferrocenyl-cyclopentanal (entrée 10) avec un rendement de 35% en deux étapes. L'halogénation avec le NBS ne conduit qu'à de la dégradation. L'utilisation alternative de l₂ s'est révélée plus efficace et permet d'obtenir le composé désiré.

¹⁵¹ K. Simons, D. Toomre, *Nat Rev Mol Cell Biol.*, **2000**, 31.

¹⁵² F, Geu-Flores, N, Sherden, V, Courdavault, V. Burlat, W.S. Glenn, C. Wu, E. Nims, Y. Cui, S. E. O'Connor, *Nature*, **2012**, 492, 138.

¹⁵³ H. Brown, T. Imai, M. Desai, B. Singaram, J. Am. Chem. Soc., **1985**, 107, 4980.

Cependant, l'iodo-aldéhyde n'a pu être purifié et a été engagé directement dans l'étape de cyclisation.

Br			
	R CHO 0°C à T	A R CHO	
	III-7	III-15	
Entrée	R	III-15ª	dr ^b
1	Ph	III-15a (88)	96 : 04
2	2-furyl	III-15b (96)	93 :07
3	4-MeO-C ₆ H ₄	III-15c (88)	95 :05
4	$4-CF_3-C_6H_4$	III-15d (59)	96 :04
5	1-Naphthyl	III-15e (63)	94 :06
6	(CH ₂) ₂ Ph	III-15f (83)	94 :06
7	<i>i</i> Pr	III-15g (90)	95 :05
8	C(Me) ₂ -CH ₂ -CH=CHPh	III-15i (98)	98 :02
9	2-Br-C ₆ H ₄	III-15j (81)	95 :05
10	Ferrocenyl	III-15m (35) ^c	97 :03
^a rendement, ^b rapport diastéréoisomérique du brut réactionnel, ^c l ₂ est employé comme source d'halogène			

Tableau III-9. Synthèse de cyclopentanals III-15

II.10. Dédoublement cinétique du 6-bromo-3-phénylhexanal

Vignola et List¹⁵⁴ ont mis au point une méthodologie énantiosélective de cyclisation, à partir d'aldéhydes, amorcée par une quantité catalytique de 2-méthylproline via une énamine (Schéma III-31). L'utilisation de I, Br ou OTs en tant que groupement partant donne des rendements et des excès énantiomériques similaires, seule la cinétique de réaction est allongée dans le cas du dérivé tosylate.

¹⁵⁴ N. Vignola, B. List, J. Am. Chem. Soc., **2004**, 126, 450.

Cette méthode possède plusieurs avantages ; des conditions de réaction simples, pratiques et économiques. La racémisation, l'aldolisation ou N-alkylation du catalyseur ne se produit pas de manière significative.



Schéma III-31. Synthèse énantiosélective de cyclopentanals

Les composés **III-7** obtenus selon notre séquence double hydrozirconation/ halogénation sont des analogues des substrats utilisés dans cette étude. Dans le but d'accéder à des carbocycles énantioenrichis, nous avons d'abord examiné la possibilité d'effectuer le dédoublement cinétique des halogéno-aldéhydes racémiques dans les conditions de List.

Le premier essai a été effectué dans les mêmes conditions optimales que celles décrites dans la littérature. A partir d'une solution d'iodoaldéhyde dans du chloroforme, on additionne la (S)-2-méthylproline (10% mol) et un équivalent de Et₃N, le mélange tourne 15h à 0°C. Le carbocycle est obtenu avec une conversion totale dans un rapport diastéréoisomérique de 95 :05 (majoritairement *trans*) avec un excès énantiomérique de 12% pour le composé *trans*, et un excès énantiomérique de 50% pour le cis.

Le second essai avec les mêmes quantités de catalyseur et de Et₃N, mais en abaissant la température à -30°C et le temps de réaction à 2h30. On obtient une conversion totale avec encore une fois un rapport diastéréoisomérique de 95 :05 (majoritairement *trans*), mais un excès énantiomérique de 8%. L'utilisation du dérivé iodé n'est *a priori* pas idéal.

Le composé cis est lui obtenu avec un excès énantiomérique de 50% comme précédemment.

Nous avons réitéré ces conditions mais avec le dérivé bromé, aucune conversion n'est observée.

A partir du dérivé bromé, nous avons ajouté 10mol% de catalyseur mais seulement 0,5 équivalent de Et₃N. Le mélange a été agité 15h à 0°C.

Nous obtenons cette fois-ci une baisse de la diastéréosélectivité avec 10% de composé *cis*. En revanche l'excès énantiomérique du composé *trans* a augmenté pour atteindre 20%. Une nouvelle fois, le composé *cis* est obtenu avec un excès énantiomérique de 50% mais sa proportion a doublé (**Schéma III-32**).



Schéma III-32. Dédoublement cinétique

Cette approche pour obtenir des carbocycles sous la forme énantioenrichie n'est pas idéale pour nos composés, le catalyseur n'est pas en mesure de reconnaître efficacement un des deux énantiomères de nos substrats. Nous nous sommes orientés vers la synthèse énantioenrichie des amides de Weinreb à partir d'une procédure éprouvée utilisant la copule d'Evans.

II.11. Synthèse d'amides non-racémiques

Pour obtenir les substrats **III-5** de manière énantio-enrichie, nous utilisons la même stratégie qu'au chapitre précédent à partir une copule d'Evans pour réaliser une addition 1,4 hautement diastéréosélective. Après condensation entre une oxazolidinone d'Evans et un chlorure d'acide, nous réalisons l'addition 1,4 de l'allylcuprate, généré à partir de bromure d'allylmagnésien et de CuBr.SMe₂. Les adduits **III-16a**, **III-16o** et **III-16n** sont obtenus avec des rendements de 97%, 50% et 73% et une diastéréosélectivité >98 :02.

Enfin les amides de Weinreb sont obtenus de manière similaires aux substrats racémiques par traitement des adduits **III-16a**, **III-16o** et **III-16n** par l'alumina-amidure de Weinreb généré à partir de MeNHOMe.HCl et AlMe₃. Nous avons synthétisé trois substrats différents : un aryle **III-5a**, un hétéroaryle **III-5n** et enfin une chaine hydroxylée protégée **III-5o** (Schéma **III-33**).



Schéma III-33. Synthèse amide III-5 hautement énantioenrichis

Ces trois substrats ont été engagés dans la séquence double hydrozirconation / halogénation. Les bromo-aldéhydes sont isolés purs avec des rendements allant de 49% à 90%. L'addition de *t*BuOK permet la cyclisation. Les carbocycles sont obtenus sous la forme d'un diastéréoisomère fortement majoritaire. Les cyclopentanals **III-15a** (R= phényl) (**Tableau III-10**, entrée 1) et **III-15n** (R= 2-thiophényl, entrée 2) sont obtenus avec d'excellent excès énantiomériques, respectivement 98,5% et >99%.

Malheureusement, nous n'avons pas réussi à séparer les énantiomères du substrat racémique III-150 pour R= (CH₂)₂OBn. Néanmoins au vu des excès énantiomériques, nous pouvons penser que l'excès de ce composé III-150 (entrée 3) est du même ordre de grandeur.

Chapitre III : Synthèse de bromo-aldéhydes et de cyclopentanals



Tableau III-10. Synthèse de bromohexanal et de cyclopentanal en version non racémique

II.12. Applications à partir des cyclopentanals

Pour valoriser notre méthode nous avons réalisé quelques applications. La première repose sur la conversion de l'aldéhyde **III-15a** en ester α , β -insaturé *via* une oléfination de Wittig dans des conditions classiques. Nous obtenons le composé **III-17** énantioenrichi sous la forme d'un unique diastéréoisomère.

Nous réalisons ensuite l'addition conjuguée de l'amidure dérivé de la (*S*)-*N*-benzyl-1phényléthan-1-amine selon le protocole développé par Davies. L'amine est obtenue avec un rendement modéré avec un rapport diastéréoisomérique de 90 :10 (schéma **III-34**).



Schéma III-34. Valorisation du composé III-15a

Nous avons poursuivi nos applications en condensant l'amine d'Ellman sur l'aldéhyde **III-15a**. L'imine est obtenue avec une totale conversion sous la forme d'un unique diastéréoisomère, confirmant la haute pureté énantiomérique du cyclocarbaldéhyde. L'addition de MeMgBr sur cette imine conduit au composé **III-20** de manière quasi quantitative, après une nuit à température ambiante, sous la forme d'un unique diastéréoisomère (**Schéma III-35**).



Schéma III-35. Synthèse du composé III-20

Précédemment nous avons évoqué que nous n'avons pas été en mesure de séparer les énantiomères du carbocycle **III-150** (R= (CH₂)₂-OBn) par HPLC pour déterminer l'excès énantiomérique. Nous avons pensé à former l'imine d'Ellman dans les mêmes conditions que la dernière application pour déterminer de manière indirecte son excès.

L'addition de MeMgBr sur cette imine, conduit à l'amine **III-22**, obtenue sous la forme d'un unique diastéréoisomére avec un rendement quantitatif (Schéma **III-36)**.



Schéma III-36. Synthèse du composé III-22

Il s'avère que l'imine est obtenue sous la forme d'un unique diastéréoisomère. L'analyse d'un spectre RMN n'est pas aussi précise qu'une analyse HPLC, néanmoins il s'agit d'un élément d'appréciation de l'excès énantiomérique qui doit être élevé.
III. Conclusion

Au cours de cette partie, nous avons développé une méthode pour générer simultanément une fonction aldéhyde et un groupement bromoalkyle sur la même entité moléculaire. Pour cela, nous partons d'amides de Weinreb insaturés, où une double hydrozirconation permet d'obtenir un bis-zirconocène. Ce dernier subit une halogénation sélective de la liaison C-Zr, la partie zircona-aminal demeurant inerte, avec un agent halogénant plaçant ainsi un halogène de manière régiosélective en bout de chaîne. L'aldéhyde est libéré suite à l'hydrolyse du milieu.

Deux séries d'amides de Weinreb insaturés ont été étudiées permettant d'accéder de manière efficace à un panel représentatif de 5-bromopentanaldéhydes et 6-bromohexynaldéhydes (Schéma III-37)



Schéma III-37. Synthèse de bromo-pentanals et de bromo-hexanals

Ces composés possèdent un fort potentiel en synthèse et ont pu être valorisés dans la préparation de carbocycles et d'hétérocycles azotés. Ainsi, les bromo-hexanals donnent accès de manière hautement diastéréosélective aux cyclopentacarbaldéhydes *trans* (**Schéma III-38**).

Il est à noter que ces substrats peuvent être préparés sous forme hautement énantioenrichie. Ce qui a notamment permis, à partir d'un bromopentanal, de synthétiser une pipéridine disubstituée énantiopure.



Schéma III-38. Synthèse de cyclopentanals

Nous avons vu dans cette partie qu'il est possible de générer un bis-zirconocène pour obtenir une fonction aldéhyde et une fonction halogène après halogénation. La suite de ce travail a pour but d'exploiter à nouveau la réactivité de ces bis-zirconocènes dans un nouveau registre en couplant ces deux entités réactives ensemble.

CHAPITRE IV : SYNTHESE DE CYCLOPENTANAMINES ET DE CYCLOPENTANOLS

I. Introduction

I.1. Les cyclopentanamines et les cyclopentanols

Le fragment cyclopentanamine est présent dans le squelette de nombreuses molécules naturelles biologiquement actives. Dans le cas de cyclopentanamines possédant un ou plusieurs centres stéréogènes, le contrôle de la configuration de ces centres est primordial dans l'expression de l'activité. A titre d'exemple, la (1*R*, 2*S*)-cispentacine (**Figure IV-1**), isolée du bouillon de culture d'un *Bacilus cereus* en 1989,¹⁵⁵ possède un effet antifongique puissant contre la *Candida albicans*.¹⁵⁶ En revanche, son énantiomère est dépourvu d'activité biologique.

Figure IV-1. Cispentacine

Le motif cyclopentanol est également présent dans les triterpènes marins, notamment les testudinariols, dont plusieurs synthèses totales ont été mises en œuvre, en particulier celle de la (+)-testudinariol A (**Figure IV-2**).¹⁵⁷



Figure IV-2. (+)-testudinariol A

I.2. Synthèse de cyclopentanamines

Deux stratégies complémentaires sont décrites dans la littérature pour accéder aux cyclopentanamines substituées. Elles reposent sur i) la transformation de charpentes

¹⁵⁵ M. Konishi, M. Nishio, K. Saitoh, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawaguchi, Antibiot., **1989**, 42, 1749.

¹⁵⁶ H. Ohki, Y. Inamoto, K. Kawabata, T. Kamimura, K. Sakane, Antibiot., **1991**, 44, 546.

¹⁵⁷ K. Amarasinghe, J. Montgomery, J. Am. Chem. Soc., **2002**, 124, 9366.

cyclopentanes fonctionnalisées ou sur ii) une étape de cyclisation. Les principales méthodes sont listées ci-dessous et seront développées plus en détail.

- > Par fonctionnalisation d'un cyclopentane :
 - amination réductrice de cyclopentanone
 - à partir de cyclopentanols
 - Addition 1,4 d'amines sur un cyclopentylester α,β-insaturé
 - Réduction de cyclopentylénamines
 - Ouverture de cyclohexanylaziridines
- > Par cyclisation :
 - Par métathèse cyclisante
 - Réaction domino nitro-Michael/Michael
 - Par ouverture des oxazolidinones

I.2.1. Amination réductrice

L'amination réductrice est très largement décrite dans la littérature pour accéder aux cyclopentanamines. La première étape implique la formation d'une imine par condensation d'une cétone et d'une amine, suivie d'une étape de réduction. Plusieurs types de réducteurs peuvent être employés, tels que des hydrures de bore ou d'aluminium ou encore par hydrogénation catalytique.¹⁵⁸ L'utilisation d'une amine chirale ou de catalyseurs chiraux permet d'obtenir les cyclopentylamines sous forme énantio-enrichie (**Schéma IV-1**).



Schéma IV-1. Amination réductrice

¹⁵⁸ T. Nugenta, M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal*, **2010**, 352, 753.

I.2.2. A partir de cyclopentanols

L'accès aux 1,2-diaminocyclopentanes a également été décrit à partir d'amino-alcool. La réaction met en jeu l'activation de l'alcool sous forme de mésylate. La rétention formelle de configuration observée résulte d'une double inversion de configuration, *via* le passage par l'aziridinium qui subit une ouverture par l'ammoniac pour donner la diamine *trans* (Schéma IV-2).¹⁵⁹



Schéma IV-2. Synthèse de la *trans* cyclopentanediamine

I.2.3. Addition 1,4 d'une amine sur un cyclopentylester α , β -insaturé

Cette stratégie a été appliquée à la synthèse de dérivés de la pentacine et repose sur l'addition 1,4 d'amidures secondaires dérivés de l' α -méthylbenzylamine développée par Davies¹⁶⁰. La diastéréosélectivité de la réaction est excellente. Dans cet exemple, la cispentacine énantiopure est obtenue par dédoublement cinétique d'un accepteur de Michael racémique **(Schéma IV-3)**.



Schéma IV-3. Addition 1,4 de Davies

¹⁵⁹ C. Peña, J. Gonzalez-Sabin, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 751.

¹⁶⁰ S.G. Davis, D. Diez, M. El Hammouni, A.C. Garner, N.M. Garrido, M.J.C. Long, R.M. Morrison, A.D. Smith, M.J. Sweet, J.M. Withey, *Chem. Commun.*, **2003**, *19*, 2410.

I.2.4. Réduction de cyclopentylénamines

L'hydrogénation de cyclopentylénamines constitue une stratégie rapide de préparation du squelette de la cispentacine. L'utilisation de catalyseurs chiraux permet d'obtenir d'excellents excès énantiomériques (**Schéma IV-4**).¹⁶¹



Schéma IV-4. Hydrogénation chirale de cyclopentylénamines

I.2.5. Ouverture de cyclohexanylaziridines

Cette stratégie met en jeu la désymmétrisation d'aziridines *méso* par un nucléophile. Cette réaction est catalysée par différents acides de Lewis tels que le Gd (III)¹⁶², le Cr(III)¹⁶³ (schéma IV-5), des acides de Brønsted¹⁶⁴ ou des complexes de Nb(V)¹⁶⁵. En revanche, la gamme de nucléophiles utilisables se limite aux anilines, à TMSCN et à TMSN₃.



Schéma IV-5. Ouverture de cyclohexanylaziridines

¹⁶¹ W. Tang, S. Wu, X. Zhang, J. Am. Chem. Soc., **2003**, 125, 9570.

¹⁶² I. Fujimori, T. Mita, K. Maki, M. Shiro, A. Sato, S. Furusho, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16438.

¹⁶³ Z. Li, M. Fernandez, E.N. Jacobsen, Org. Lett., **1999**, *1*, 1611.

¹⁶⁴ E.B. Rowland, G.B. Rowland, E. Rivera-Otero, J.C. Antilla, J. Am. Chem. Soc., **2007**, 129, 12084.

¹⁶⁵ K. Arai, S. Lucarini, M.M. Salter, K. Ohta, Y. Yamashita, S. Kobayashi, J. Am. Chem. Soc., **2007**, *129*, 8103.

I.2.6. Formation par métathèse cyclisante

La métathèse cyclisante est une stratégie puissante pour former des carbocycles. Dans l'exemple (**Schéma IV-6**) ci-dessous, impliquant des adduits d'addition 1,4, la construction du cyclopentène est conduite avec un catalyseur de Grubbs de 1^{ère} génération. Une étape d'hydrogénation/hydrogénolyse permet d'obtenir la *trans* pentacine¹⁶⁶.



Schéma IV-6. Synthèse de cyclopentanamines par métathèse cyclisante

I.2.7. Réaction domino nitro-Michael/Michael

L'approche mettant en jeu une cascade diastéréosélective addition de nitro-Michael / Michael aminocatalysée permet d'accéder à des cyclopentanes possédant 4 centres stéréogènes contigus. L'utilisation d'un catalyseur dérivé de la proline conduit aux produits énantiomériquement purs (**Schéma IV-7**).¹⁶⁷



Schéma IV-7. Réaction domino nitro-Michael/Michael

¹⁶⁶ A.M Chippindale, S.G. Davies, K. Iwamoto, R.M. Parkin, C.A.P. Smethurst, A.D. Smith, R-S. Humberto, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3253.

¹⁶⁷ G-L. Zhao, I. Ibrahem, P. Dziedzic, J. Sun, C. Bonneau, A. Cordova, Chem. Eur. J., 2008, 14, 10007.

Les nitrocyclopentanes obtenus sont ensuite facilement transformés en cyclopentylamines correspondantes par hydrogénation.

I.2.8. Ouverture des oxazolidines

Il y a quelques années la synthèse de *trans* cyclopentanamines selon une séquence hydrozirconation/cyclisation appliquée à des oxazolidines insaturées a été décrite (**Schéma IV-8**). La réaction est hautement diastéréosélective et offre de bons rendements avec une grande flexibilité pour le groupement R. Le passage par un iminium est évoqué pour rendre compte de la diastéréosélectivité.¹⁶⁸



Schéma IV-8. Synthèse de cyclopentanamines par ouverture intramoléculaire d'oxazolidines

I.3. Synthèse des cyclopentanols

Des méthodes de synthèse de cyclopentanols, le plus souvent voisines de celles utilisées pour la préparation des cyclopentanamines sont également décrites dans la littérature.

I.3.1. Cyclisation par métathèse

L'une des stratégies les plus courantes pour obtenir des carbocycles saturés repose sur la réaction de métathèse cyclisante d'un diène en présence de catalyseur de Grubbs de 2^{ème} génération suivie, d'une étape d'hydrogénation (**Schéma IV-9**).¹⁶⁹

¹⁶⁸ A. Joosten, E. Lambert, J-L. Vasse, J. Szymoniak, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5128.

¹⁶⁹ B. Schmidt, M. Pohler, Org. Biomol. Chem., 2003, 1, 2512.



Schéma IV-9. synthèse de cyclopentanol via une métathèse cyclisante

I.3.2. Cyclisation à partir d'allènes

Cette stratégie reposant sur une cascade carbozincation catalysée au nickel /allylation permet d'obtenir des cyclopentanols à partir d'aldéhydes alléniques et d'un dialkylzinc. Le substituant alkyle est introduit au niveau de la position centrale de l'allène, la réaction d'allylation est diastéréosélective (**Schéma IV-10**).¹⁷⁰ Il est à noter qu'une possible compétition entre les deux sites de cyclisation α et γ est parfois observée, produisant des mélanges.



Schéma IV-10. Synthèse de cyclopentanols à partir d'allènes

D'autres versions de cette approche, mettant en jeu des dérivés de l'indium en présence d'étain sous une catalyse au Pd ont également été développées.¹⁷¹

I.3.2. Cyclisation via l'ouverture d'époxyde

Dans cet exemple, l'époxycuprate, généré à partir du dérivé bromé correspondant, cyclise selon un mode *5-endo-tet* pour conduire au cyclopentanol. Une compétition *endo/exo* en lien avec les substituants présents sur l'époxyde peut être observée. En effet, l'ajout d'un

¹⁷⁰ M. Song, J. Montgomery, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11440.

¹⁷¹ Y-H. Ha, S-K. Kang, Org. Lett., **2002**, 4, 1143.

groupement méthyle en position externe de l'époxyde favorise une cyclisation *4-exo-tet* (schéma IV-11)¹⁷².



Schéma IV-11. Formation de cyclopentanols via une ouverture d'époxyde

1.3.3. Préparation de cyclopentanol par oxydation d'un organoborane

Les organoboranes sont des intermédiaires clés pour la préparation d'une large gamme de molécules organiques et ceci de manière stéréosélective, notamment pour la préparation de cyclopentanols *cis*. Ainsi, l'organoborane *cis* est obtenu exclusivement par hydrogénation d'un cyclopentenylborane. Une dernière étape d'oxydation en milieu basique donne l'alcool *cis*. (Schéma IV-12).¹⁷³



Schéma IV-12. Formation de cyclopentanols à partir de boranes

I.3.4. Cyclisation par voie radicalaire

Le couplage pinacolique constitue un processus radicalaire efficace pour la synthèse de cyclopentanediol. Dans l'exemple ci-dessous, le couplage est amorcé par de l'iodure de samarium, et le cyclopentanediol est obtenu sous la forme d'un unique diastéréoisomère. (Schéma IV-13).¹⁷⁴

¹⁷² R. Rieke, R. Wehmeyer, T-C. Wu, G. Ebert, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 443.

¹⁷³ E. Hupe, I. Marek, P. Knochel, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2861.

¹⁷⁴ H.C. Aspinall, N. Greeves, C. Valla, Org. Lett., **2005**, 7, 1919.



Schéma IV-13. Formation de cyclopentanol via un processus radicalaire

I.4. La fonction amide

Parmi les fonctions carbonylées, la fonction amide se distingue par son inertie vis-à-vis de nombreuses conditions réactionnelles. La forte délocalisation des paires d'électrons de la fonction amide confère un fort caractère de double liaison à la liaison C-N dont la longueur est intermédiaire entre une liaison C-N et une liaison C=N, ce qui rend la fonction carbonyle plus robuste, et par conséquent réduit la réactivité électrophile du carbonyle mais renforce l'affinité de l'oxygène vis-à-vis des espèces oxophiles tels que les métaux (**Schéma IV-14**).



Schéma IV-14. Formes mésomères des amides

Il est donc indispensable de réaliser une étape d'O-activation électrophile de la fonction amide pour envisager une réactivité au niveau du fragment carbonyle.

I.5. Activation de la fonction amide

I.5.1. Chlorure d'imidoyle

A partir d'un amide, l'addition de PCl₅ permet d'obtenir des chlorures d'imidoyle. Ce sont des analogues de chlorures d'acides pouvant réagir par exemple avec une amine primaire pour donner une amidine (**Schéma IV-15**).¹⁷⁵

¹⁷⁵ D. Kaiser, A. Bauer, M. Lemmerer, N. Maulide, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 7899.



Schéma IV-15. Activation d'amides par passage en chlorure d'imidoyles

I.5.2. Cétiminium

L'addition de chlorure d'oxalyle sur un amide mène à une α - chloroénamine. Ces entités sont en équilibre avec la forme céténium (**Schéma IV-16**).



Schéma IV-16. Activation d'amides par passage cétiminium

Les cétiminiums sont très réactifs et peuvent être engagés dans de nombreuses réactions telles des cycloadditions ou des additions nucléophiles (C-Nucléophiles ou hétéro-nucléophiles).

I.5.3. Les imides

Les imides sont des analogues d'amides où l'un des deux carbonyles peut être perçu comme une fonction cétone et l'autre une fonction amide. Un échange perpétuel a lieu, ils sont par conséquent plus réactif qu'un amide seul.

On peut les générer directement à partir d'un amide primaire ou secondaire par condensation d'un acide carboxylique ou d'un dérivé. Les imides peuvent également être obtenus en amont de différentes méthodes synthétiques, notamment par condensation entre un anhydride et une amine primaire. La réduction d'imide est référencée dans la littérature.¹⁷⁶ L'addition de TMSOTf dans le milieu après réduction d'un imide permet d'obtenir le dérivé O-silylé assez facilement. L'ajout d'un acide de Lewis conduit à un N-acyliminium lequel peut être engagé dans une réaction d'addition nucléophile. Dans l'exemple ci-dessous, une cyclopentanamine est obtenue selon cette approche par allylation intramoléculaire (**Schéma IV-17**).¹⁷⁷



Schéma IV-17. Formation de N-acyliminium à partir d'imides

I.8. Objectif thèse chapitre IV

L'objectif de cette troisième partie de thèse, également basée sur la réaction d'hydrozirconation, vise la formation de cyclopentanols et de cyclopentanamines polysubstitués. Pour cela, il est envisagé de générer conjointement sur une entité moléculaire, par utilisation du seul réactif de Schwartz, un site nucléophile et un site électrophile pour promouvoir une cyclisation. L'étape de cyclisation pouvant être activée par un acide de Lewis dont le choix pourrait éventuellement orienter vers la formation de cyclopentanols ou de cyclopentanamines (**Schéma IV-18**).

¹⁷⁶ Y-G. Suh, D-Y. Shin, J-K. Jung, S-H. Kim, *Chem. Commun.*, **2002**, 1064.

¹⁷⁷ J-W. Jung, D-Y. Shin, S-Y. Seo, S-H. Kim, S-M. Paek, J-K. Jungb, Y-G. Suh, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 573.



Schéma IV-18. Objectif du chapitre IV

II. Résultats et discutions

II.1. Faisabilité de la réaction

Pour initier cette étude, nous avons repris les conditions de bis-hydrozirconation de l'amide de Weinreb **IV-2e** (deux équivalents de réactif de Schwartz) mais à présent sans ajout de NBS, et ceci dans différentes conditions.

Une fois la solution limpide jaune obtenue, un traitement aqueux est effectué. Initialement nous avions anticipé la formation majoritaire de l'aldéhyde **IV-B** issu d'hydrolyse simple du bis-zirconocène. Cependant quand la réaction est réalisée dans le CH₂Cl₂, le composé **IV-B** et le cyclopentanol **IV-3** (39%) (**tableau IV-1**, entrée 1) sont obtenus. Une meilleure conversion en **IV-3** (50%) (entrée 2) est observée quand l'hydrolyse est effectuée avec une solution aqueuse de HCl (1M). Le remplacement de HCl_{aq} par AcOH résulte en la formation du **IV-3** (22%) et de cyclopentanamine **IV-4** (45%) (entrée 3).

Quand la réaction est réalisée dans le THF, le composé **IV-B** est à présent accompagné de la cyclopentylamine **IV-4** (25%) (entrée 4) quand l'hydrolyse est réalisée avec de l'eau. Dans le cas d'une hydrolyse par HCl (1M), un mélange de **IV-4** (84%) et de **IV-3** (16%) (entrée 5) est isolé. Enfin, si le milieu réactionnel est traité par AcOH, seul **IV-4** est observé (entrée 6).



Tableau IV-1. Activation via acide de Brønsted

Ces résultats semblent indiquer que la génération de l'aldéhyde (ou de l'iminium) à partir du zircona-aminal est plus rapide que la réaction d'hydrolyse de la liaison C-Zr permettant à la cyclisation de se réaliser partiellement. De manière intéressante, la séquence se révèle efficace quand le THF est utilisé comme solvant et AcOH comme promoteur de cyclisation pour accéder à la cyclopentanamine **IV-4**.

Néanmoins, la conversion demeurant modeste dans le cas du cyclopentanol, nous nous sommes orientés vers les acides de Lewis pour l'étape de cyclisation.

II.4. Optimisation de l'acide de Lewis

La suite de l'étude a été consacrée à l'étape de cyclisation en utilisant différents acides de Lewis, en particulier ceux classiquement utilisés en combinaison avec un zirconocène dans des réactions de cyclisation.

Ainsi, lorsque TiCl₄ (**Tableau IV-2**, entrée 4) est utilisé un mélange équilibré de cyclopentanamine **IV-4d** et de cyclopentanol **IV-3a** est obtenu. AlCl₃ (entrée 3) conduit majoritairement à **IV-4d** (70%) mais accompagné d'une proportion non négligeable de **IV-3a** (26%) et du produit d'hydrolyse **IV-B** (4%).

Enfin, TMSOTf (entrée 1) et BF₃.OEt₂ (entrée 2) donnent exclusivement, respectivement le cyclopentanol **IV-3a** (75%) et le cyclopentanamine **IV-4d** (92%). La suite de l'étude a été poursuivie avec ces deux acides de Lewis.



Tableau IV-2. Optimisation de l'acide de Lewis

Pour générer simultanément l'entité électrophile et l'entité nucléophile, il est indispensable d'additionner à minima deux équivalents de complexe de zirconium. Concernant l'acide de Lewis, initialement nous pensions qu'introduire un équivalent serait suffisant mais les rendements ne dépassent pas les 30%. En revanche, l'utilisation de deux équivalents d'acides de Lewis permet d'obtenir de très bons rendements.

II.3. Optimisation de l'amide

Nous avons poursuivi l'étude en testant un panel d'amides. Ces amides sont obtenus à partir de l'amine correspondante selon les deux méthodes précédemment décrites dans le chapitre 3. Dans la première, l'amine est préalablement activée par *i*PrMgCl puis condensée avec l'ester. La seconde implique le couplage de l'amine avec l'acide en présence d'EDCI (**Schéma IV-19**).



Schéma IV-19. Synthèse générale des substrats IV-2

Ces amides ont été testés en privilégiant le TMSOTf et le BF₃.OEt₂ (deux équivalents) comme acide de Lewis dans le dichlorométhane.

Ainsi, en complément des amides de Weinreb, les amides dérivés de la morpholine, de la dibenzylamine, de la *N*-Méthyl-*p*-anisidine, de la *N*-méthylaniline remplissent la première condition à savoir l'hydrozirconation conjointe de l'amide et de l'alcène. Elles permettent également de réaliser la cyclisation, cependant des évolutions différentes sont observées en fonction de l'acide de Lewis utilisé.

Ces six substrats conduisent au cyclopentanol **IV-3** avec des conversions s'échelonnant de 45% à 90% quand le TMSOTf est utilisé comme acide de Lewis. En revanche dans le cas de BF₃.OEt₂ l'issue est dépendante de l'amide utilisé. Ainsi, le dérivé de la morpholine et de *N*-Méthyl-*p*anisidine conduisent à nouveau au cyclopentanol **IV-3** (**Tableau IV-3**, entrée 2 et 12), à l'opposé celui dérivé de la dibenzylamine **IV-4a** (entrée 4) mène à la cyclopentanamine avec un rendement modéré, tandis que le dérivé de l'aniline donne un mélange **IV-3** et **IV4b** (entrée 6).

Ces différents amides ne permettent pas de supplanter les amides de Weinreb (NMe et NBn) qui demeurent les plus intéressants. En effet, l'ajout de TMSOTf permet la formation du cyclopentanol **IV-3** (entrée 7 et 9) avec des conversions respectives de 80% et 90% et un rapport diastéréoisomérique identique de 90:10. L'ajout de BF₃.OEt₂ permet quant à lui d'obtenir exclusivement les *trans* cyclopentanamines **IV-4c** et **IV-4d** (entrée 8 et 10) avec des conversions respectives de 92% et 86%.

Nous avons choisi de conserver les amides de Weinreb pour la suite de l'étude. Le *N*-benzyl-*N*-méthoxyamide pourra potentiellement être utilisé pour des applications, notamment pour la préparation d'une amine primaire.

Les isomères *cis* et *trans* du composé **IV-3** sont décrits dans la littérature¹⁷⁸, ce qui nous permet d'attribuer directement la configuration relative *trans* à l'alcool majoritaire. Par analogie, nous présumons que les composés **IV-4** sont également de configuration *trans*.

¹⁷⁸ O. Takeshi, H. Yoko, I. Keisuke, S. Ryosuke, *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37, 8543.

	R,	N Ph 1. Z	rCp ₂ (H)Cl, 2eq	Ph +	Ph	
		R' ////////////////////////////////////	2. A.L, 2eq	ОН IV-3	NRR' IV-4	
Entrée	IV-2	NRR'	A.L	IV-3ª	IV-4ª	rd ^b
1	IV-2a	Morpholine	TMSOTf	IV-3 (75%)	-	87 :13
2	IV-2a	Morpholine	BF ₃ .OEt ₂	IV-3 (60%)	-	77 :23
3	IV-2b	Bn/Bn	TMSOTf	IV-3 (45%)	-	89 :11
4	IV-2b	Bn/Bn	$BF_3.OEt_2$	-	IV-4a (60%)	100 :00
5	IV-2c	Ph/Me	TMSOTf	IV-3 (90%)	-	86 :14
6	IV-2c	Ph/Me	$BF_3.OEt_2$	IV-3 (63%)	IV-4b (33%)	90 :10
7	IV-2d	Bn/OMe	TMSOTf	IV-3 (90%)	-	90 :10
8	IV-2d	Bn/OMe	$BF_3.Et_2$	-	IV-4c (86%)	100 :00
9	IV-2e	Me/OMe	TMSOTf	IV-3 (80%)	-	90 :10
10	IV-2e	Me/OMe	BF ₃ .OEt ₂	-	IV-4d (92%)	100 :00
11	IV-2f	PMP/Me	TMSOTf	IV-3 (50%)	-	89 :11
12	IV-2f	PMP/Me	$BF_3.OEt_2$	IV-3 (70%)	-	60 :40

^aconversion, ^bdéterminé par RMN ¹H du produit brut

Tableau IV-3. Optimisation de l'amide

II.5. Hypothèse mécanistique

Afin de rationaliser nos résultats, nous pouvons, à ce stade émettre les hypothèses mécanistiques suivantes en distinguant l'activation par un acide de Brønsted, de l'activation par un acide de Lewis (**Schéma IV-20**).

Dans un premier temps, on peut supposer que le cyclopentanol résulte de la cyclisation du zircona-aldéhyde **IV-5** et la cyclopentanamine du zircona-iminium **IV-6**. En présence d'une source de proton, ces précurseurs pourraient être générés selon différents modes de protonation en compétition. Ainsi, la protonation du zirconaminal par HCl (dans le CH₂Cl₂) pourrait intervenir selon une métathèse de liaison σ pour donner un hémiaminal qui évolue vers **IV-5**. Alternativement, la formation de **IV-5** peut être envisagée par *N*-protonation. En revanche, la pure O-protonation, par H⁺ conduirait à un oxonium qui évoluerait vers **IV-6**. Il

semble que le solvant ait un impact considérable sur le mode de protonation et puisse orienter vers l'un ou l'autre de ces mécanismes. Cependant, quel que soit le solvant utilisé, la protonation de la liaison C-Zr demeure lente, permettant à la cyclisation de se produire mais avec des rendements inférieurs par rapport aux réactions où un acide de Lewis est utilisé. En conditions anhydres, nous supposons que la formation de **IV-5** résulte de la *N*-silylation¹⁷⁹ tandis que l'iminium **IV-6** décline d'une O-borylation¹⁸⁰.



Schéma IV-20. Hypothèse mécanistique

¹⁷⁹ S. Dasgupta, M. Nitz, J. Org. Chem., **2011**, 76, 1918.

¹⁸⁰ K. Shirokane, Y. Kurosaki, T. Sato, N. Chida, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 6369.

II.6. Synthèse des substrats

Pour obtenir les amides de Weinreb IV-7, les deux voies décrites plus haut ont été à nouveau appliquées pour étudier le scope de la réaction. Ainsi, les amides portant un substituant alkyle IV-7h-7J sont obtenus par α -allylation de l'ester, suivi d'une étape d'amidification (**Tableau IV-4**, entrées 1-3).



^a rendement sur deux étapes.

Tableau IV-4. Synthèse des substrats IV-7 à partir d'esters

Dans le cas des amides **IV-7a-7e** portant un substituant arylique, la synthèse met en jeu l' α allylation d'acide carboxylique, suivi d'un couplage avec l'EDCI en présence de DMAP et de Et₃N (**Tableau IV-5**, entrées 1-5) et le substrat **IV-7f** (R= SPh, entrée 6).

R	CO₂H ∫ —	n-BuLi, 2 éq	CO₂H R	EDCI, DMAP, MeNHOMe ⁻ H	Et ₃ N HCl, N N OMe N O R IV-7
	entrée	R		IV-7	rdt ^a
	1	4-OMe-C	₆ H ₄	IV-7a	41%
	2	2-thiophe	ène	IV-7b	66%
	3	4-F-C ₆ H	14	IV-7c	61%
	4	2-Br-C ₆ l	H ₄	IV-7d	63%
	5	1-Napht	tyl	IV-7e	51%
	6	SPh		IV-7f	40%
	^a rendemer	nt sur deux étapes.			

Tableau IV-5. Synthèse des substrats IV-7 à partir d'acides

Dans le cas particulier du groupement pyridinique, il est impossible d'obtenir l'amide directement à partir de l'ester. Nous avons donc réalisé une saponification et privilégié la réaction de couplage à l'EDCI. L'amide **IV-7g** est obtenu avec un rendement de 43% (**Schéma IV-21**).



Schéma IV-21. Synthèse de l'amide IV-7g

II.7. Synthèse des cyclopentanols IV-8

Les substrats ont été engagés dans les conditions optimales décrites précédemment (CH₂Cl₂ / TMSOTf) permettant d'obtenir les cyclopentanols.

Tous les substrats portant un fragment aryle, qu'il soit voluminueux (R= 1-Naphtyl), porteur d'un substituant électro-donneur (R= 4-OMe-C₆H₄) ou électro-attracteur (R= 4-F-C₆H₄, 2-Br-C₆H₄), évoluent vers le cyclopentanol correspondant, avec un bon rendement et un excès

diastéréoisomérique variant de 87:13 à 94:06 pour **IV-8a**, **IV-8c**, **IV-8d**, (**Tableau IV-6**, entrées 1, 3, 4) ou sous la forme d'un unique diastéréoisomère pour **IV-8e** (R=1-Naphtyl, entrée 5).

L'utilisation d'un groupement hétéroaryle est également possible et conduit au cyclopentanol **IV-8b** (R= 2-thiophène, entrée 2) avec un rapport diastéréoisomérique de 91:09 et un rendement de 80%.

En revanche, le substrat **IV-7g** (R= 2-pyridyl) n'a pas abouti au cyclopentanol **IV-8f** (entrée 6) mais exclusivement à la cyclopentanamine **IV-9f**, vraisemblablement suite à des interactions entre l'azote pyridinique et le zirconium qui favoriseraient la formation de l'iminium (**Figure IV-3**).



Figure IV-3. Interaction Zr-N

Les 2-alkylcyclopentanols **V-8g-8i** (R= *i*-Bu, Ph-(CH₂)₃, PhCH=CH-CH₂) (entrées 7-9) sont également obtenus avec de bons rendements, on constate néanmoins une chute de la diastéréosélectivité avec des rapports de 70:30 à 79:21.

La présence d'un groupe fonctionnel soufré, n'impacte pas la séquence, en effet, le cyclopentanol **IV-8j** (R= SPh, entrée 10) est obtenu sous la forme d'un unique diastéréoisomère avec un rendement de 86%.

De manière générale, la diastéréosélectivité semble dépendante des interactions stériques entre le groupement R et le fragment formyle. En effet, plus la taille de R augmente, meilleure est la diastéréosélectivité.

Me	D R 1. ZrC	p₂(H)Cl, 2 éq	R	
	2. TM	SOTf, 2 éq	ЭН	
IV-7 IV-8				
entrée	R	IV-8 ^a (^b)	rd ^c	
1	4-OMe-C ₆ H ₄	IV-8a 98% (95%)	90 :10	
2	2-thiophène	IV- 8b 93% (80%)	91 :09	
3	$4-F-C_6H_4$	IV-8c 96% (95%)	94:06	
4	$2-Br-C_6H_4$	IV-8d 80% (77%)	87:13	
5	1-Naphtyl	IV-8e 90% (86%)	>98:02	
6	2-(6-Me-pyridyl)	IV-8f -	-	
7	<i>i</i> -Bu	IV-8g 58% (57%)	79:21	
8	Ph-(CH ₂) ₃	IV-8h 87% (80%)	75:25	
9	PhCH=CH-CH ₂	IV-8i 97% (96%)	70:30	
10	SPh	IV-8j 89% (86%)	>98:02	

Tableau IV-6. Synthèse de cyclopentanols

II.8. Accès aux cyclopentanamines

Cette même série de substrats a été ensuite soumise aux conditions alternatives de formation d'un iminium (BF₃.OEt₂ ou AcOH/THF) pour accéder aux *N,O*-diméthylcyclopentamines.

Ces amines sont obtenues systématiquement sous la forme d'un unique diastéréoisomère avec de bons rendements. Une très grande flexibilité structurale est observée offrant une large gamme de cyclopentanamines. Ainsi, les amines portant un substituant aryle **IV-9a-9e** (R= 4-OMe-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, 2-Br-C₆H₄, 1-Naphtyl) (**Tableau IV-7**, entrées 1, 2, 5-8), ou hétéroayle (2-thiophène, 2-(6-Me-pyridyl)) (entrées 3,4,9) ont été préparées. Dans le cas du composé **IV-9b** (R=2-thiophène, entrée 6), le protocole utilisant l'acide acétique dans le THF offre de meilleurs résultats que celui impliquant l'acide de Lewis (entrée 5).

Les composés alkyles **IV-9g-9i** (R= *i*-Bu , Ph-(CH₂)₃, PhCH=CH-CH₂) (entrée 10-13) ou encore **IV-9j** porteur d'un substituant SPh (entrée 14) sont également obtenus sous la forme d'un unique diastéréoisomère avec des rendements de 88 à 95%.



entrée	R	Activateur	Solvant	IV-9 ^a (^b)	rd ^c
1	4-OMe-C ₆ H ₄	$BF_3.OEt_2$	DCM	IV-9a 79% (76%)	>98:02
2	4-OMe-C ₆ H ₄	HCl _{aq}	THF	IV-9a 78% (72%)	>98:02
3	2-thiophène	$BF_3.OEt_2$	DCM	IV-9b 68% (55%)	>98:02
4	2-thiophène	AcOH	THF	IV-9b 86% (82%)	>98:02
5	4-F-C ₆ H ₄	BF ₃ .OEt ₂	DCM	IV-9c 93% (64%)	>98:02
6	$4-F-C_6H_4$	AcOH	THF	IV-9c 72% (66%)	>98:02
7	$2-Br-C_6H_4$	BF ₃ .OEt ₂	DCM	IV-9d 69% (51%)	>98:02
8	1-Naphtyl	BF ₃ .OEt ₂	DCM	IV-9e 86% (74%)	>98:02
9	2-(6-Me-pyridyl)	BF ₃ .OEt ₂	DCM	IV- 9f 90% (87%)	>98:02
10	<i>i</i> -Bu	BF ₃ .OEt ₂	DCM	IV-9g 100% (95%)	>98:02
11	Ph-(CH ₂) ₃	BF ₃ .OEt ₂	DCM	IV-9h 95% (90%)	>98:02
12	Ph-(CH ₂) ₃	AcOH	THF	IV-9h 65% (60%)	>98:02
13	PhCH=CH-CH ₂	BF ₃ .OEt ₂	DCM	IV-9i 96% (88%)	>98:02
14	SPh	BF ₃ .OEt ₂	DCM	IV-9j 96% (94%)	>98:02

^{*a}conversion, ^{<i>b*}rendement, ^{*c*}déterminé par RMN ¹H du produit brut</sup>

Tableau IV-7. Synthèse de cyclopentanamines

II.9. Applications synthétiques

Dans le but de valoriser cette méthodologie, plusieurs applications ont été entreprises.

En premier lieu, nous avons testé la possibilité d'accéder aux deux formes diastéréoisomériques d'une cyclopentanamine primaire à partir des cyclopentanols et de N,O-diméthylcyclopentanamines analogues. En effet, le cyclopentanol *trans* ouvre une voie de synthèse indirecte des cyclopentylamines primaires *cis*.

Ainsi, le composé **IV-4c**, traité en milieu acide (HCl_{aq} , 1M) en présence de zinc subit la coupure de la liaison *N-O* de l'amine. Le composé **IV-10** *trans* est ensuite obtenu par hydrogénolyse sous atmosphère de H₂ en présence d'une quantité catalytique de palladium.

L'accès à l'isomère *cis* est réalisé par déplacement du mésylate dérivé du cyclopentanol *trans* **IV-3** par NaN₃. Enfin, la réduction de l'azoture par le LiAlH₄ permet d'obtenir l'amine primaire **IV-11** *cis* désirée (**Schéma IV-22**).

Ces deux amines illustrent la possibilité d'accéder potentiellement et de manière divergente aux deux diastéréoisomères des cyclopentanamines primaires.



Schéma IV-22. Synthèse de cyclopentanamines primaires

La synthèse de polycycles azotés est également envisagée. Dans un premier temps, la cyclopentanamine **IV-10** est convertie en succinimide, par condensation avec de l'anhydride succinique, ce qui permettra de nous orienter vers la chimie des *N*-acyliminium. Nous avons ensuite reproduit des conditions décrites dans la littérature (NaBH₄ en présence de H₂SO₄) pour l'étape de réduction. L'hydroxypyrrolidin-2-one est obtenue sous la forme d'un mélange 1 :1 de diastéréoisomères. Le *N*-acyliminium est généré par ajout TfOH, la présence du noyau aromatique à proximité promeut une réaction de Friedel et Crafts totalement diastéréosélective (**Schéma IV-23**).



Schéma IV-23. Synthèse du polycycles IV-13

Pour caractériser la configuration relative du tétracycle, des analyses RMN 2D complémentaires ont été réalisées. L'expérience de NOESY permet d'attribuer la stéréochimie *trans* à la molécule (**Figure IV-4**).



Figure IV-4. Effet NOE du composé IV-13

Nous avons étendu cette démarche en partant à présent du cyclopentanol *trans* **IV-3**. Une réaction de Mitsunobu dans des conditions classiques permet d'introduire le fragment phthalimide. L'ajout de TfOH conduit quantitativement au polycycle **IV-15** de manière totalement diastéréosélective.

Ce composé est ensuite engagé dans différentes transformations *via* le passage par un *N*-acyliminium. Dans un premier temps, la réduction par le NaBH₄ en présence de TFA conduit au composé **IV-16** sous la forme d'un mélange 3 :1 de diastéréoisomères.

Dans un second temps, l'allylation par allyltrimétylsilane en présence de TiCl₄, mène au composé **IV-17** avec un très bon rendement mais avec une faible diastéréosélectivité (rd 1.9 : 1) (**Schéma IV-24**).



Schéma IV-24. Synthèse des polycycles IV-15, IV-16 et IV-17

Pour identifier la configuration relative du diastéréoisomère majoritaire de **IV-15** des analyses RMN complémentaires 2D ont été réalisées. L'expérience de NOESY permet d'attribuer la stéréochimie *cis* à la molécule (**Figure IV-5**).



Figure IV-5. Effet NOE du composé IV-15

II.10. Substrats en version non racémique

La possibilité de réaliser la synthèse de ces cyclopentanes en version énantioénrichie a ensuite été abordée. Nous avons entrepris une synthèse impliquant une étape d'allylation diastéréosélective induite par la copule d'Evans.

Cette stratégie est abondamment décrite dans la littérature, un point bibliographie y a été consacré dans le chapitre II.

Ainsi à partir de **IV-18**, l' α -allylation procède avec un rendement allant 59 à 75% de manière totalement diastéréosélective. L'étape d'hydrolyse est effectuée dans les conditions classiques, avec H₂O₂ en présence de LiOH dans un mélange eau/THF. Les acides sont ensuite engagés dans l'étape de couplage dans les conditions précédemment utilisées pour la synthèse des composés racémiques (**Tableau IV-8**).



^aDéterminé par RMN ¹H à l'étape d'allylation

Tableau IV-8. Synthèse de substrats IV-7 en version non racémique

II.11. Accès aux cyclopentanols et aux cyclopentanamines en version non racémique

Les substrats **IV-7** énantio-enrichis ont été engagés dans la réaction dans les mêmes conditions de cyclisation précédemment développées. Dans la continuité de la méthodologie établie, l'emploi de TMSOTf comme promoteur de cyclisation, conduit exclusivement aux cyclopentanols avec de bons rendements. Une diastéréosélectivité moyenne est obtenue dans le cas de **IV-8I** (rd : 72 :28) (**Tableau IV-9**, entrée 3) et bonne avec le substrat **IV-8k** (rd : 90 :10, entrée 1).

De bons excès énantiomériques, respectivement de 96% et 95% pour les deux cyclopentanols *trans* **IV-8k** (R= Ph, entrée 1) et et **IV-8l** (R= Bn, entrée 3) ont été mesurés par HPLC. L'utilisation de BF₃.OEt₂ comme agent de cyclisation conduit exclusivement aux cyclopentanamines *trans*. Des excès énantiomériques, respectivement de 97% et 95% pour les deux cyclopentanamines *trans* **IV-9k** (R= Ph, entrée 2) et **IV-9l** (R= Bn, entrée 4) ont été mesurés par HPLC.

En revanche, les composés racémiques **IV-8m** et **IV-9m** (R= $(CH_2)_3$ -OBn, entrée 5-6) n'ont pu être séparés sur colonne HPLC.



^aconversion, ^brendement, ^cdeterminé par RMN ¹H du produit brut

Tableau IV-9. Synthèse de cyclopentanols et de cyclopentanamines en version non racémique

II.12. Applications en version non racémique

Disposant d'une méthode non-racémisante de préparation de cyclopentanamines, nous avons envisagé de la préparation du bicycle **IV-23** énantio-enrichi à partir de l'amine **IV-9m**.

L'hydrogénolyse conjointe du benzyloxy et de la liaison N-O, conduit à l'aminoalcool **IV-21** isolé sous sa forme chlorhydrate. Ce dernier, traité avec du SOCl₂, permet d'obtenir la chloro amine **IV-22**. Un simple lavage avec une solution aqueuse de NaOH (2 M) donne le bicycle **IV-23** énantioenrichi (**Schéma IV-25**).



Schéma IV-25. Synthèse du composé IV-23

Le bicycle **IV-23** obtenu est un analogue structural de la partie bicyclique de la Rodocaine, cette molécule possède des propriétés bioactives en tant qu'anesthésiant ophtalmique.¹⁸¹

Reproduire cette synthèse à partir d'un amide de Weinreb avec un fragment benzyle est un moyen d'obtenir des analogues structuraux de la rodocaine (**Figure IV-6**).



Figure IV-6. Rodocaine

II.13. Extension aux cycles à 6 : synthèse des substrats

La possibilité d'entendre cette approche aux cyclohexanamines /cyclohexanols a été investiguée à partir de l'amide de Weinreb **IV-24.** Ce composé est obtenu de manière similaire à la précédente série de substrats à partir 3-phenylpropanoate de méthyle selon la séquence ci-dessous (**Schéma IV-26**).

¹⁸¹ T. Henshall, E.W. Parnell, J. Chem. Soc, **1962**, 661.



Schéma IV-26. Synthèse du substrat IV-24

Ce substrat **IV-24** est engagé dans les conditions précédemment établies pour la synthèse des cycles à cinq chaînons. L'étape d'hydrozirconation est réalisée avec deux équivalents de réactif de Schwartz, qui sont consommés après 20 minutes d'agitation dans le CH₂Cl₂. L'ajout de BF₃.OEt₂ conduit à la cyclohexanamine souhaitée avec un bon rendement sous la forme d'un diastéréoisomère unique.

En revanche, l'addition de TMSOTf ne permet pas d'obtenir le carbocycle désiré, seul l'aldéhyde à chaîne saturée est obtenu (**Schéma IV-27**). L'éloignement des sites réactionnels combiné à la plus faible réactivité de la fonction aldéhyde comparée à celle de l'iminium, peut être à l'origine de cette absence de cyclisation.



Schéma IV-27. Cyclisation du substrat IV-24

II.14. Extension aux cycles à 6 : synthèse des substrats (add 1, 4)

A ce stade de l'étude, nous n'avons pas souhaité approfondir la synthèse de cyclohexanamines 2-substituées, et avons privilégié l'extension de la méthode vers des cyclohexanamines substituées en position 3, dont les méthodes de préparation sont moins abondantes que celles dédiées à la synthèse des cyclohexanamines 2-substitués. De plus, la diastéréo-induction 1,3 nous a semblé plus intéressante à étudier. Les substrats requis pour cette extension peuvent être obtenus par addition conjuguée sur un dérivé carbonylé α , β -insaturé. Un rappel biblio graphique a précédemment été abordé dans le chapitre 3 (Page 116).

Une série de cinq amides de Weinreb **III-5** diversement substituées en position 3, précédemment décrits dans le chapitre 3 (Page 117), a été étudiée.

Dans un premier temps, nous avons reproduit le protocole précédent pour la génération du bis zirconocène, puis ajouté du TMSOTf. A nouveau, nous n'observons pas de cyclisation, ce qui pouvait être anticipé de l'étude précédente réalisé avec le régioisomère **IV-24** (**Schéma IV-28**).



Schéma IV-28. Synthèse de cyclohexanols

En revanche, quand BF₃.OEt₂ est utilisé comme acide de Lewis, les amines correspondantes sont obtenues sous la forme d'un unique diastéréoisomère avec de bons rendements pour l'ensemble des substrats (**Tableau IV-10**), ceci indépendamment de la nature du groupement R en position 3. Ainsi, les cyclohexanamines substituées en position 3 par un aryle **IV-27a-27c** (entrées 2-4) ou alkyle **IV-27d-27e** (entrées 5-6) sont obtenues sous la forme d'un unique diastéréoisomère.

	MeO N R III-5	1. ZrCp ₂ (H)Cl, 2eq 2. BF ₃ .OEt ₂ , 2eq		/le
entrée	R	A.L	IV-27ª	rd ^b
1	Ph	TMSOTf	-	-
2	Ph	$BF_3.OEt_2$	IV-27a 84%	>98 :02
3	$4-CF_3-C_6H_4$	BF ₃ .OEt ₂	IV-27b 74%	>98 :02
4	2-furyl	BF ₃ .OEt ₂	IV-27c 78%	>98 :02
5	<i>i</i> -Pr	$BF_3.OEt_2$	IV-27d 65%	>98 :02
6	BnO-(CH ₂) ₂	$BF_3.OEt_2$	IV-27e 66%	>98 :02
7	2-thionyl	BF ₃ .OEt ₂	IV-27f 68%	>98 :02

^arendement isolé, ^bdéterminé par RMN ¹H du produit brut

Tableau IV-10. Synthèse de cyclohexanamines IV-27

Pour déterminer la configuration de l'isomère obtenu, des expériences NOESY ont été réalisées sur le composé **IV-27e**. Les effets NOE observés nous permettent d'attribuer la configuration *cis* à l'isomère obtenu (**Figure IV-7**).



Figure IV-7. Effet NOE du composé IV-27e

II.15. Diastéréo-induction, hypothèse mécanistique

Une tentative d'explication de la formation majoritaire du composé *cis* peut être avancée à partir d'un état de transition de type Traxler-Zimmermann dans lequel le groupement R et l'iminium se positionneraient en position équatoriale (**Schéma IV-29**).


Schéma IV-29. Hypothèse mécanistique

Le composé énantio-enrichi **III-5a,** (dont la synthèse est décrite page 128), a été engagé dans la séquence hydrozirconation/cyclisation pour donner le carbocycle sous la forme d'un unique diastéréoisomère, avec un rendement de 70%. Un excès énantiomérique de 98% est mesuré par HPLC (**Schéma IV-30**).



Schéma IV-30. Synthèse non racémique du cycle IV-27a

III. Conclusion

Au cours de cette partie, nous avons développé de nouvelles méthodes de génération de carbocycles. A partir d'amides de Weinreb insaturés, une double hydrozirconation permet de générer un bis-zirconocène, qui constitue une forme latente d'une entité possédant à la fois un site électrophile et un site nucléophile. L'activation électrophile permettra de déclencher la cyclisation pour mener à la cyclopentylamine ou au cyclopentanol correspondant (**Schéma IV-31**).

L'accès aux cyclopentanols et cyclopentanamines dépend de la nature de l'agent activateur. Le TMSOTf permet de générer un zircona-aldéhyde précurseur du cyclopentanol qui est majoritairement obtenu sous sa forme *trans* avec une diastéréosélectivité variant de 70:30 à >98 :02. Le niveau de diastéréosélectivité dépend de la taille du substituant en position-2.

Les cyclopentanamines sont obtenues sous la forme d'un unique diastéréoisomère par activation du bis-zirconocènes par BF₃.OEt₂ *via* un iminium. Celle-ci peut aussi être amorcée par des acides de Brønsted tel que l'acide acétique ou HCl (1M) dans du THF. Néanmoins, l'acide de Lewis BF₃.OEt₂ offre de meilleurs résultats.

L'homologation de la méthodologie s'applique uniquement aux 1,2 cyclohexanamines *trans,* également obtenues de manière hautement diastéréosélective.

De même, cette stratégie est également applicable à la synthèse de cyclohexanamines *cis*substituées en position 3. Dans ce cas, la diastéréosélectivité *cis* déclinerait d'un état de transition *pseudo* chaise dans lequel la ramification et l'iminium adopteraient conjointement un positionnement équatorial.

Une version non racémique, reposant sur l'utilisation d'une copule d'Evans a été mise en place avec succès. Les cyclopentanes sont obtenus avec de très bon excès énantiomériques.

Enfin, plusieurs applications menant à des hétérocycles ont été réalisées. Cette approche permet la synthèse de composés plus sophistiqués et pourrait être orientée vers des molécules d'intérêts biologiques.



Schéma IV-31. Synthèse de cyclopentanols et de cyclopentanamines à partir d'amides de Weinreb insaturés

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons pu mettre à profit les différentes réactivités du réactif de Schwartz dans le cadre de la synthèse de briques moléculaires cycliques.

Dans le premier chapitre, la grande chimiosélectivité du réactif de Schwartz nous a permis de décrire une nouvelle stratégie de préparation de cyclopentanes *via* la formation d'une liaison C_{sp3} - C_{sp3} selon un couplage alcène terminal /éther selon une séquence hydrozirconation / activation déoxygénante par ajout d'un acide de Lewis, le TMSOTf (**Schéma C-1**).

Après investigation, le mécanisme de la réaction s'est révélé être un processus de type $S_N 1$ via le passage par un carbocation menant majoritairement au cyclopentane *trans*.

Pour augmenter la gamme de substrats, nous nous sommes orientés vers l'ajout d'une chaîne acétylénique. Cette chaîne offre la possibilité de stabiliser d'avantage un potentiel carbocation sans altérer la diastéréosélectivité de la cyclisation.

La réaction d'hydrozirconation des alcènes et des alcynes est le plus souvent régio- et stéréosélective. Dans notre cas, l'alcène terminal est plus accessible car moins encombré que l'alcyne, ainsi une chimiosélectivité en faveur de l'hydrozirconation de l'alcène est observée.



Schéma C-1. Synthèse diastéréosélective de cyclopentanes

Une version non racémique a été réalisée selon une stratégie Evans. Les cyclopentanes sont obtenus avec de bons excès énantiomériques. Des applications synthétiques ont été effectuées, des composés plus sophistiqués et éventuellement d'intérêts biologiques ont été obtenus. La seconde partie du manuscrit est consacrée à la capacité du réactif de Schwartz à réduire les amides et notamment les amides de Weinreb en aldéhydes.

Il est également très facile de former des composés halogénés à partir de zirconocènes. Nous avons combiné ces deux aspects de la réactivité du réactif de Schwartz pour obtenir simultanément un fragment halogénoalkyle et un fragment aldéhyde sur la même entité moléculaire, à partir d'un amide de Weinreb insaturé. Le point crucial de cette étude repose sur la possibilité d'accéder proprement à un bis-zirconocène par ajout de deux équivalents de réactif de Schwartz. Ce bis-zirconocène subit une C-halogénation, puis l'aldéhyde est ensuite généré à l'hydrolyse donnant accès à des bromoaldéhydes qui peuvent être i) perçus en tant que synthons bis électrophiles ou ii) engagés dans une étape de cyclisation diastéréosélective pour conduire à des cyclopentacarbaldéhydes *trans.* (Schéma C-2).



Schéma C-2. Synthèse de bromoaldéhydes

La dernière partie du manuscrit vise à développer le couplage intramoléculaire du biszirconocène généré par double hydrozirconation de l'amide insaturé, lequel possède un site nucléophile (la liaison C-Zr) et peut libérer un site électrophile (aldéhyde ou iminium) à partir du zircona-aminal. Ainsi l'activation du zircona-aminal par du TMSOTf conduit à un zirconaaldéhyde qui cyclise pour mener majoritairement aux cyclopentanols *trans*. L'accès au zirconaiminium est promu par du BF₃.OEt₂ (dans le CH₂Cl₂) ou de l'acide acétique (dans le THF), lequel évolue en cyclopentanamines *trans* de manière diastéréosélective (**Schéma C-3**).



Schéma C-3. Synthèse de cyclopentanols et cyclopentanamines

Selon cette approche, une extension aux cyclohexanamines *cis* substituées en position 3 a été réalisée, en revanche l'accès aux cyclohexanols n'est pas possible. Des applications synthétiques de ces méthodologies, orientées notamment vers des hétérocycles azotés, ont pu être effectuées.

Les hétérocycles azotés sont des éléments structuraux fondamentaux présents dans de nombreuses molécules biologiquement actives. Dans ce contexte le développement de nouvelles méthodes de préparation d'hétérocycles azotés, notamment de pipéridines reste d'actualité.

Les travaux du chapitre II sont basés sur une méthodologie de synthèse utilisant une séquence hydrozirconation / cyclisation conduisant à des cyclopentanes. Une extension de cette stratégie adaptée aux pipéridines constitue une perspective potentielle.

Pour étudier la faisabilité de l'approche, nous avons préparé des substrats simples **C-1** portant un groupement arylique au pied du groupement méthoxy pour stabiliser un potentiel carbocation et opté pour le groupement tosyle comme groupe protecteur de l'azote. (**Schéma C-4**).





Nous avons privilégié l'utilisation de TMSOTf comme acide de Lewis qui avait donné les meilleurs résultats dans les études précédentes. Un premier essai de cyclisation a été étudié avec **C-1a** avec un équivalent d'acide de Lewis ajouté à -50°C. Au vu de la conversion (6 %), ces conditions n'ont pas été retenues. A partir de **C-1b**, l'utilisation de deux équivalents de TMSOTf ajoutés à 0°C conduit à une conversion de 13%. Ces mêmes conditions ont été appliquées au substrat **C-1c**. Le composé **C-2c** est obtenu avec une meilleure conversion de 47% et le produit a été isolé avec un rendement de 24%.

D'autres acides de Lewis ont été testés sur **C-1a**. Dans le cas de TiCl₄, la cyclisation est également possible mais la conversion reste modérée. AlCl₃ a conduit au produit souhaité mais de très nombreux sous-produits sont présents dans le brut réactionnel.



Entrée	A.L	R ₁	R ₂	C-2	Conversion ^a (rdt)
1 ^b	TMSOTf	Ph	Ph	C-2a	6%
2 ^c	AlCl₃	Ph	Ph	C-2a	13%
3 ^c	TiCl ₄	Ph	Ph	C-2a	25%
4 ^c	TMSOTf	$4-Br-C_6H_4$	Ph	C-2b	13% (12%)
5 ^c	TMSOTf	Ph	Butyl	C-2c	47% (24%)
^a déterminé à partir du brut réactionnel, ^b A.L ajouté à -50°C, ^c A.L ajouté à 0°C					

Tableau C-1. Synthèse du composé C-2

Pour l'ensemble des molécules **C-2**, les taux de conversion restent relativement faibles à modérés, ce qui pourrait résulter de la réversibilité de l'étape d'hydrozirconation. On peut donc supposer que le substrat ait subi l'hydrozirconation, mais que la cyclisation soit moins favorable que dans le cas des cycles à 5 chaînons. Dans ces conditions, le carbocation n'est pas piégé par le zirconocène et évolue vers des sous-produits.

Parmi les sous-produits obtenus, le produit **C-3**, a été isolé et caractérisé. Ce composé, résulterait de la réduction déoxygénante du substrat. Cette réduction est peut-être une des conséquences de la réversibilité de la réaction d'hydrozirconation et du piégeage du carbocation par le réactif de Schwartz (**Schéma C-5**).



Schéma C-5. Formation du produit secondaire C-3

A ce stade, la conversion est trop faible, il serait intéressant d'étudier l'influence du groupement protecteur de l'azote ainsi que la présence de substituants pouvant favoriser une conformation plus propice à la cyclisation. Enfin, la combinaison des substituants R et R' en position 3 semble avoir une incidence sur la conversion et pourrait moduler la stabilité/réactivité du carbocation. En effet, un meilleur rendement est obtenu dans le cas du substrat portant un groupement alkyle sur la triple liaison.

Partie expérimentale

General information

All reactions were performed under argon unless otherwise indicated. All commercial products were use as received without further purification.

Methanol, dimethylformamide, toluene and tetrahydrofuran were dried on an Innovative Technology, Inc. Pure Solv MD system, the other solvents were dried according to conventional methods.¹⁸²

Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminumbacked silica gel plates (Merck, Kieselgel 60 F254, 0.2 mm). Detection was carried out by spraying TLC plates with an aqueous solution of KMnO4 (2%)/Na2CO3 (4%) or alcoholic solutions of phosphomolybdic acid or p-anisaldehyde, next followed by heating. Product purification by flash column chromatography was performed using Macherey-Nagel Silica Gel 60 (0.04-0.063 mm). Preparative thick layer chromatography was carry out on glass preparative chromatography plates using silica gel 60 PF254 containing gypsum (Merck, Kieselgel 60 PF254 gipshaltig).

Microwave reactions were realized with a CEM Corporation-Discover S-Class apparatus using either the "fixed power control" mode with the cooling function activated or the "fixed temperature control" mode. The reaction temperature was measured with a volume-independent, noninvasive infrared temperature control system.

NMR spectra were recorded on Bruker AC 250 (250 MHz for ¹H, 62.5 MHz for ¹³C), 500 (500 MHz for ¹H, 125 MHz for ¹³C) or 600 (600 MHz for ¹H, 150 MHz for ¹³C) spectrometers. Chemical shift are expressed in part per million (ppm). Coupling constants are given in Hz and splitting pattern abreviations are as follows : br, broad ; s, singlet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quartet ; hept, heptuplet ; m, multiplet. When ambiguous, proton and carbon assignments were established using DEPT 1D, COSY, HSQC, HMBC and NOESY experiments.

Melting points were determined with a Tottoli apparatus.

Optical rotations were determined at 25°C with a PerkinElmer Model 241 polarimeter, at 25°C with a MCP 5100 Anton Paar polarimeter in the specified solvent. *High Resolution Mass Spectra (HRMS) were recorded on Q-TOF Micro micromass with positive ESI (CV = 30 V).

Cp₂Zr(H)Cl has been prepared and dosed according to literature.¹⁸³

 ¹⁸² D. D. Perrin, W. L. F. Armarego in *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd edn, Pergamon Press, Oxford, **1988**, 392.

¹⁸³ S. L. Buchwald, S. J. La Maire, R. B. Nielsen, B. T. Watson, S. M. King, Org. Synth., Coll. Vol. IX, **1998**, 162.

Partie expérimentale, chapitre II

General procedure A for the synthesis of ketone II-3



To a solution of acyl chloride (9.03 mmol) and the relevant aromatic derivative (9 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added $AlCl_3$ (1.703g, 13mmol) by small protions at 0°C. The resulting solution was stirred for 4h at room temperature. The reaction was quenched by adding a saturated aqueous solution of NaCl (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the corresponding ketone which was purified by column chromatography or by recrystallisation.

1,2-bis(4-Methoxyphenyl)ethanone¹⁸⁴

.OMe

(II-3c)

Obtained according to **Procedure A** and isolated as a white solid (1.976 g, 7.72 mmol, 86%, mp 110°C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54-6.43 (m, 4H, H_{arom}), 4.17 (s, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃).

1-(4-Isobutylphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanone

(II-3d)



Obtained according to Procedure A and isolated as a colorless oil (1.49 g, 5.29 mmol, 59%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.97-7.90 (m, 2H, H_{arom}), 7.44-6.70 (m, 6H, H_{arom}), 4.25 (s, 2H, CH₂CO), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 2.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, <u>CH₂CH</u>), 1.96-1.84 (m, 1H, <u>CH(CH₃)₂), 0.92 (d *J* = 6.5 Hz, 6H, (<u>CH₃)₂CH</u>).</u>

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197.7 (CO), 158.4 (C_{arom}), 147.6 (C_{arom}), 134.3 (C_{arom}), 130.4 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 114.1 (C_{arom}), 55.2 (OCH₃), 45.4 (<u>CH₂</u>iPr), 44.5 (<u>CH₂</u>CO), 30.1 (<u>CH</u>CH₂), 22.3 (CH₃)₂. 1,2-bis(4-Chlorophenyl)ethanone¹⁸⁵ (II-3e)

¹⁸⁴ E. Kenneth, A. Ranganathan, T. Zilberman, J. Coughlin, E. Bryan, F. Richard, E. Todd *Macromolecules*, **2006**, 39, 3553.

¹⁸⁵ W. Weisi, Z. Xiaolei, H. Xueqin, Z.Lin, Z. Hong, H. Yongzhou, Med. Chem. Commun., **2013**, 4, 411.



Obtained according to **Procedure A** and isolated as a white solid (0.36 g, 1.36 mmol, 14%, Mp 99°C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.91 (m, 2H, H_{arom}), 7.46-7.42 (m, 2H, H_{arom}), 7.32-7.29 (m, 2H, H_{arom}), 7.20-7.16 (m, 2H, H_{arom}), 4.23 (s, 2H, CH₂).

2-(4-Chlorophenyl)-1-(4-isobutylphenyl)ethanone

(II-3f)



Obtained according to **Procedure A** and isolated as a white Solid (0.351 g, 1.21 mmol, 12%, mp 126°C).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.88 (m, 2H, H_{arom}), 7.31-7.28 (m, 2H, H_{arom}), 7.26-7.21 (m, 2H, H_{arom}), 7.21-7.18 (m, 2H, H_{arom}), 4.24 (s, 2H, CH₂CO), 2.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, <u>CH₂CH(CH₃)₂), 1.90 (non, *J* = 6.7 Hz, 1H, <u>CH(CH₃)₂), 0.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, (CH₃)₂).</u></u>

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 196.6 (CO), 147.8 (C_{arom}), 134.0 (C_{arom}), 133.0 (C_{arom}), 132.6 (C_{arom}), 130.7 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 45.2 (<u>CH₂</u>CO), 44.4 (<u>CH₂</u>CH), 30.0 (<u>CH</u>(CH₃)₂), 22.2 ((CH₃)₂).

General procedure B for the synthesis of hydroxy esters.



To a solution of diisopropylamine (1.75 mL, 12.5 mmol) in THF (20 mL) was slowly added a solution of *n*-BuLi (2.4 M in hexanes, 5.2 mL, 12.5 mmol) at -78°C. The resulting solution was stirred for 15 min at -78°C, then, a solution of **methyl pent-4-enoate**¹⁸⁶ (1.5 g, 10.4 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise. The stirring was continued for 30 min at -78°C and then, 30 min at room temperature prior to the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 15 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AcOEt to give the corresponding hydroxyester.

Methyl (E)-2-allyl-3-hydroxy-5-phenylpent-4-enoate (II-Ba)

¹⁸⁶ M. Greenhalgh, D. Frank, S. Thomas, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 584.



Obtained according to Procedure B and isolated as a colorless oil (2.27g, 9.23mmol, 90%, rd 50:50).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.18 (m, 5H, H_{arom}), 6.63 (dd, *J* = 15.9, 1.2 Hz, 1H, Ph-CH=), 6.23 (dd, *J* = 8.2, 6.7 Hz, 0.5H, C<u>H</u>=CHPh), 6.16 (dd, *J* = 8.3, 6.7 Hz, 0.5H, C<u>H</u>=CHPh), 5.78 (dddt, *J* = 17.2, 10.2, 9.0, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.16-5.00 (m, 2H, CH₂=), 4.52 (ddd, *J* = 6.6, 5.3, 1.3 Hz, 0.5H, C<u>H</u>OH), 4.43 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 0.5H, C<u>H</u>OH), 3.70 (s, 1.5H, OCH₃), 3.68 (s, 1.5H, OCH₃), 2.83-2.61 (m, 1H, C<u>H</u>CH₂CH=), 2.58-2.33 (m, 2H, CH₂CH=).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 174.9 (CO), 174.4 (CO), 146.5 (C_{arom}), 146.4 (C_{arom}), 135.4 (CH=), 134.6 (CH=), 132.2 (C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.7 (2 C, C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 126.6 (2 C, C_{arom}), 117.4 (CH₂=), 117.0 (CH₂=), 73.2 (CHOH), 72.9 (CHOH), 51.8 (2 C, OCH₃), 51.3 (<u>C</u>HCO), 51.2 (<u>C</u>HCO), 33.6 (CH₂), 32.0 (CH₂).

Methyl 2-(1-hydroxy-2-methylpropyl)pent-4-enoate (II-Bb)



Obtained according to **Procedure B** and isolated as a colorless oil (1.484 g, 7.97 mmol, 77%, dr 65:35), eluent PE:EA 90 :10, Rf : 0.19.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.90-5.51 (m, 1H, CH=), 5.13-5.05 (m, 1H, C<u>H</u>_AH_B=), 5.06-4.96 (m, 1H, CH_AH_B=), 3.69 (s, 2.1H, OCH₃), 3.67 (s, 0.9H, OCH₃), 3.58-3.53 (m, 0.3H, C<u>H</u>OH), 3.35 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 0.7H, C<u>H</u>-OH), 2.72-2.63 (m, 1H, C<u>H</u>COOMe), 2.51-2.33 (m, 2H, C<u>H</u>₂CH=), 1.74-1.56 (m, 1H, C<u>H</u>(CH₃)₃), 0.99-0.93 (m, 3H, CH₃), 0.95-0.88 (m, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz,CDCl₃) δ 135.7 (CH=), 134.8 (CH=), 117.2 (CH₂=), 116.6 (CH₂=), 76.9 (CHOH), 76.6 (CHOH), 51.6 (OCH₃), 48.5 (<u>C</u>HCO₂Me), 47.7 (<u>C</u>HCO₂Me), 34.2 (<u>C</u>H₂CH=), 32.1 (<u>CH</u>(CH₃)₂, 31.5 (<u>C</u>H₂CH=), 30.9 (<u>CH</u>(CH₃)₂, 19.5 (CH₃), 19.4 (CH₃), 17.6 (CH₃), 17.2 (CH₃).

Methyl 2-(hydroxy(thiophen-2-yl)methyl)pent-4-enoate (II-Bc)



Obtained according to **Procedure B** and isolated as a colorless oil (1.85 g, 8.18 mmol, 79%, dr 56:44), eluent AE :PE 10 :90, Rf : 0.12.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (m, 2H, H_{arom}), 7.26(m, 1H, H_{arom}), 5.77 (ddt, J = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 0.6H, C<u>H</u>=CH₂), 5.71 (ddt, J = 17.0, 10.1, 7.1 Hz, 0.4H, <u>CH</u>=CH₂), 5.20 (d, J = 6.2 Hz, 0.6H, C<u>H</u>OH), 5.01-5.09 (m, 2.4H, C<u>H</u>OH, CH=C<u>H₂</u>), 3.62 (s, 1.7 H, O<u>CH₃</u>), 3.70(s, 1.3 H, O<u>CH₃</u>), 2.89-2.94 (m, 1H, <u>C</u>HCO₂CH₃), 2.46-2.55 (m,1H, CH_AH_BCH=), 2.25-2.36 (m, 1H, C<u>H_AH_BCH=</u>).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ major dia 174.8 (CO), 145.8 (C_{arom}), 135.1 (<u>CH</u>=CH₂), 126.7 (C_{arom}), 124.9 (C_{arom}), 124.2 (C_{arom}), 117.2 (<u>CH₂</u>=), 70.4 (CHOH), 53.1 (OCH₃), 51.8 (<u>C</u>HCO₂CH₃), 33.9 (<u>CH₂</u>CH=).

Methyl (SR)-2(RS)-(hydroxy(phenyl)methyl)pent-4-enoate (II-Bd anti)

Obtained according to **Procedure B** and isolated as a colorless oil (0.928 g, 4.22 mmol), eluent AE/PE 10 :90, Rf : 0.35.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.38 (m, 5H, H_{arom}), 5.77-5.68 (ddt, *J* = 6.7, 10.5, 17.7 Hz, 1H, CH=), 5.03 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, <u>CH_{trans}H_{cis}=</u>), 4.96-5,00 (m, 2H, CH_{trans}<u>H_{cis}=</u>CH, <u>CH</u>OH), 3.56(s, 3H, OCH₃), 2.83 (ddd, *J*= 4.4, 5.7, 10.1Hz, 1H, C<u>H</u>CO₂CH₃), 2.75 (br s, 1H, OH) 2.52-2.43 (m, 1H, CH_A<u>H</u>_BCH=), 2.43-2.35 (m, 1H, C<u>H</u>_AH_BCH=).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 174.6 (CO), 141.4 (C_{arom}), 135.4 (CH=), 128.4 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}), 116.8(CH₂=), 73.9 (CHOH), 52.8 (OCH₃), 51.6 (<u>C</u>HCO₂CH₃), 31.5 (<u>C</u>H₂CH=).

Methyl (RS)-2-(SR)-(hydroxy(phenyl)methyl)pent-4-enoate (II-Bd syn)

Obtained according to **Procedure B** and isolated as a colorless oil (0.530 g, 2.47 mmol), eluent AE :PE 10 :90, Rf : 0.17.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.19 (m, 5H, H_{arom}), 5.72-5.61(m, 1H, CH=), 4.99-5.03 (m, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.96-4.99 (m, 1H, CHOH), 4.78-4.81 (m, 1H, <u>CH</u>_AH_B=), 3.65 (s, 3H, CH₃O), 2.82-2.88 (m, 1H, <u>CH</u>-CO₂CH₃), 2.31-2.21(m, 1H, CH_A<u>H</u>_BC=), 2.15-2.06 (m, 1H, C<u>H</u>_AH_BCH=).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.0 (CO), 141.7 (C_{arom}), 134.4 (CH=), 128.6 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 117.3 (CH₂=), 74.9 (CHOH), 52.9 (OCH₃), 51.7 (<u>CH</u>CO₂CH₃), 33.7 (<u>CH₂CH=</u>).

Methyl 2-((2,4-dichlorophenyl)(hydroxy)methyl)pent-4-enoate (II-Be)

MeOa

Obtained according to **Procedure B** and isolated as a colorless oil (1.34 g, 4.21 mmol, 40%, dr 70:30), eluent AE :PE 10 :90, Rf : 0.16.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.22-7.52 (m, 3H, H_{arom}), 5.73 (ddt, J = 7.1, 10.1, 17.1Hz, 0.7H, C<u>H</u>=CH₂), 5.57-5.67 (m, 0.3H, C<u>H</u>=CH₂), 5.16-5.19 (m, 0.3H, C<u>H</u>OH), 5.06-5.12 (m, 1H, CH_AH_B=CH), 5.01-5.06 (m, 1H, C<u>H_A</u>H_B=CH), 5.69-5.72 (m, 0.7H, <u>CH</u>OH), 3.68 (s, 1H, OCH₃), 3.56(s, 2H, OCH₃), 3.30 (br s, 1H, OH), 2.98 (ddd, J = 3.3, 4.3, 10.1Hz, 1H, <u>CH</u>CH₂CH=), 2.36-2.52 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.08-2.28 (m, 1H, <u>CH_A</u>H_BCH=).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 175.5 (CO), 136.7 (C_{arom}), 135.1 (CH=), 133.9 (C_{arom}), 132.2 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 116.9 (CH₂=), 69.8 (CHOH), 51.9 (OCH₃), 48.5 (<u>CH</u>CO₂CH₃), 29.9 (<u>CH₂</u>CH=).

Methyl (E)-2-allyl-3-hydroxy-4-methyl-5-phenylpent-4-enoate (II-Bf)

Obtained according to **Procedure B** and isolated as a colorless oil (1.715g, 5.91mmol, 85%, dr 59 :41), eluent AE :PE 10 :90, Rf : 0.20.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.36-7.20 (m, 5H, H_{arom}), 6.56 (s, 0.4H, PhC<u>H</u>=), 6.54 (s, 0.6H, PhC<u>H</u>=), 5.79 (m, 1H, CH_a), 5.09 (m, 1H, C<u>H_A</u>H_B=), 5.03 (ddt, *J* = 10.1, 9.0, 1.9 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>=), 4.40 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.4H, C<u>H</u>OH), 4.33 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 0.6H, C<u>H</u>OH), 3.71 (s, 1.8H, OCH₃), 3.66 (s, 1.2H, OCH₃), 2.87-2.72 (m, 1H, C<u>H</u>CO₂Me), 2.59-2.23 (m, 2H, C<u>H</u>₂CH=), 1.87 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.1(CO), 174.6(CO), 137.4(C_q=), 137.3(C_q=), 137.2(CH=), 135.7(CH=), 134.6(Carom), 129.1(Carom), 129.1(Carom), 128.3(Carom), 128.2(Carom), 128.2(Carom), 127.3(Carom), 126.8(Ph-<u>C</u>H=), 126.7(Ph-<u>C</u>H=), 117.4(CH₂=), 116.9(CH₂=), 78.5(CHOH), 77.6(CHOH), 51.8(OMe), 51.8(OMe), 49.6(<u>C</u>H-COOMe), 49.1(<u>C</u>H-COOMe), 33.9(CH₂), 31.8(CH₂), 13.8(CH₃), 13.3(CH₃).

Methyl 2-(furan-3-yl(hydroxy)methyl)pent-4-enoate (II-Bg)



Obtained according to **Procedure B** and isolated as a colorless oil (1.905 g, 9.07 mmol, 91%, dr 60:40), eluent Et₂O :PE 40 :60, Rf : 0.41.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.34 (m, 2H, H_{arom}), 6.39 (m, 0.6H, H_{arom}), 6.36-6.34 (m, 0.4H, H_{arom}), 5.77 (ddt, J = 17.0, 10.0, 7.2 Hz, 0.6H, CH=), 5.71 (ddt, J = 17.1, 10.0, 6.8 Hz, 0.4H, CH=), 5.07 (dd, J = 17.1, 1.5 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.05-4.99 (m, 1H, <u>CH_A</u>H_B=), 4.95 (br t, J = 4.9 Hz, 0.4H, <u>CH</u>OH), 4.80 (t, J = 6.7 Hz, 0.6H, <u>CH</u>OH), 3.69 (s, 1.2H, OCH₃), 3.65 (s, 1.8H, OCH₃), 2.91 (d, J = 6.6 Hz, 0.4H, OH), 2.85-2.76 (m, 1H, <u>CH</u>CH₂CH=), 2.71 (d, J = 4.2 Hz, 0.6H, OH), 2.54-2.39 (m, 1H, CH_AH_B), 2.39-2.25 (m, 1H, <u>CH_A</u>H_B). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) major dia δ 174.5 (CO), 143.6 (C_{arom}), 139.7 (C_{arom}), 135.2 (CH=), 126.7 (C_{arom}), 117.5 117.0 (CH₂=), 108.5 (C_{arom}), 67.3 (CH-OH), 51.7 (OCH₃), 51.6 (<u>CH</u>CH₂CH=), 31.8 (<u>CH₂</u>CH=).

Methyl (E)-2-allyl-3-hydroxyoct-4-enoate (II-Bh)

Obtained according to **Procedure B** and isolated as a colorless oil (0.705 g, 2.91 mmol, 42%, dr 62:38), eluent AE :PE 10 :90, Rf : 0.28.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.84-5.64 (m, 2H, <u>CH</u>=CH, <u>CH</u>=CH₂), 5.53-5.38 (m, 1H, <u>CH</u>=CH), 5.08 (dt, *J* = 17.1, 1.7 Hz, CH=CH_{cis}H_{trans}), 5.06-4.99 (m, 1H, CH=C<u>H_{cis}H_{trans})</u>, 4.27 (q, *J* = 5.8 Hz, 0.6H, <u>CH</u>OH), 4.21

(q, *J* = 6.7 Hz, 0.4H, <u>CH</u>OH), 3.70 (s, 1H, OM OCH₃e), 3.68 (s, 2H, OCH₃), 2.68-2.54 (m, 3H, <u>CHCH₂</u>CH=), 1.46-1.34 (m, 2H, CH₃C<u>H₂)</u>, 1.30-1.22 (m, 2H, C<u>H₂</u>CH=), 0.94-0.85 (m, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 174.2 (CO), 135.5 (CH=), 133.9 (CH=), 129.2 (CH=), 116.7 (CH₂=), 73.0 (<u>CH</u>OH), 51.5 (CH₃O), 51.3 (<u>CH</u>-CO₂), 34.2 (CH₃CH₂<u>CH</u>₂), 32.0 (<u>CH₂</u>CH=), 22.2 (CH₃<u>CH</u>₂), 13.5 (CH₃); minor dia δ: 174.9 (CO), 134.7 (CH=), 134.0 (CH=), 130.1 (CH=), 117.1 (CH₂=), 73.2 (CHOH), 51.5 (CH₃O), 51.2 (<u>CH</u>COO), 34.2 (CH₃CH₂<u>CH</u>₂), 33.5 (<u>CH₂</u>CH=), 22.3 (CH₃<u>CH</u>₂), 13.7 (CH₃).

$(\it R)\mbox{-}2\mbox{-}Allyl\mbox{-}1\mbox{-}[(S)\mbox{-}4\mbox{-}isopropyl\mbox{-}2\mbox{-}oxooxazolidin\mbox{-}3\mbox{-}yl\mbox{-}3\mbox{-}(4\mbox{-}methoxyphenyl\mbox{-})propane\mbox{-}1\mbox{-}3\mbox{-}dione\mbox{-}(II\mbox{-}17e)$



To a solution of diisopropylamine (1.05 mL, 7.5 mmol) in THF (35 mL) was slowly added a solution of *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, (3 mL, 7.5 mmol) at 0°C. The resulting solution was stirred for 15 min at 0°C, then a solution of **(5)-4-Isopropyl-3-(pent-4-enoyl)oxazolidin-2-one¹⁸⁷ 6a** (1.53 g, 7.24 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise at -78°C. The stirring was continued for 30 min at -78°C, then, paramethoxylbenzoyl chloride (1.42 mL, 10 mmol) was added dropwise. The stirring was continued for 30 min at -78°C then 3 h at room temperature prior to the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 15 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AE to give the corresponding product as a colorless crstals (1.81 g, 70%). Dr 98 :2, $[\alpha]_D$ -101.6 (c 1, CH₂Cl₂); mp 84°C ; eluent PE :EA 100 :00 **→** 80 :20 Rf : 0.95.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.97-7.93 (m, 2H, H_{arom}), 6.97-6.92 (m, 2H, H_{arom}), 5.86 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.46 (dd, *J* = 9.6, 3.7 Hz, 1H, C<u>H</u>CO), 5.07 (dq, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H, C<u>H</u>_AH_B=), 5.05-5.00 (m, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.49 (dt, *J* = 8.2, 3.4 Hz, 1H, C<u>H</u>CH₂O), 4.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H, OCH_A<u>H</u>_BCH₂), 4.22 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H, OC<u>H</u>_AH_BCH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.88-2.74 (m, 1H, CH_A<u>H</u>_BCH=), 2.61-2.43 (m, 2H, C<u>H</u>_AH_BCH=, C<u>H</u>(CH₃)₂), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 194.7 (CO), 169.2 (NCO), 163.7 (C_{arom}), 154.1 (OCO), 135.0 (CH=), 131.0 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 117.1 (CH₂=), 113.9 (C_{arom}), 63.6 (CHN), 58.6 (CH₂O), 55.5 (OCH₃), 53.4 (<u>C</u>HCO), 32.7 (<u>C</u>H(CH₃)₂), 28.3 (<u>C</u>H₂CH=), 17.9 (CH₃), 14.6 (CH₃).

HRMS-ESI *m*/z [M+Na]+ calcd for C₁₉H₂₃NO₅Na: 368.1474; found: 368.1477.

(R)-2-Allyl-1-[(S)-4-isopropyl-2-oxooxazolidin-3-yl]-3-phenylpropane-1,3-dione.

As a colorless oil (1.07 g, 3.40 mmol, 51%), $[\alpha]_D$: -85.5 (c 1, CH₂Cl₂). eluent DCM Rf: 0.49.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.89 (m, 2H, H_{arom}), 7.62-7.53 (m, 1H, H_{arom}), 7.51-7.40 (m, 2H, H_{arom}), 5.86 (ddt, *J* = 16.9, 10.0, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.49 (dd, *J* = 9.5, 3.6 Hz, 1H, CHCO), 5.11-5.03 (m, 1H, C<u>H_A</u>H_B=),

¹⁸⁷ A. Rao, T. Chakraborty, A. Purandare, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1443.

5.06-5.01 (m, 1H, $CH_AH_B=$), 4.49 (dt, J = 8.2, 3.3 Hz, 1H, CH-N), 4.28 (t, J = 8.7 Hz, 1H, CH_AH_B-O), 4.23 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H, CH_AH_BO), 2.79 (dddt, J = 14.5, 9.5, 7.2, 1.2 Hz, 1H, $CH_AH_BCH=$), 2.59-2.52 (m, 1H, $CH_(CH_3)_2$), 2.52-2.46 (m, 1H, $CH_AH_BCH=$), 0.92 (t, J = 6.7 Hz, 6H, CH_3).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 196.4 (COPh), 169.1 (<u>C</u>OCH), 154.3 (CON), 135.6 (C_{arom}), 135.0 (CH=), 133.4 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 117.4 (CH₂=), 63.7 (CH₂O), 58.7 (CHN), 53.8 (<u>C</u>HCOPh), 32.5 (<u>C</u>H₂CH=), 28.4 (<u>C</u>H(CH₃)₂), 18.0 (CH₃), 14.6 (CH₃).

HMRS ESI *m*/*z* [M+H]+ calcd for C₁₈H₂₂NO₄Na: 316.1549; found: 316.1549.

(S)-4-Isopropyl-3-[(S)-2-phenylpent-4-enoyl]oxazolidin-2-one.¹⁸⁸ (II-17d)

To a solution of diisopropylamine (0.46 mL, 3.3 mmol) in THF (10 mL), was slowly added a solution of *n*-BuLi (2.1 M in hexanes, 1.58 mL, 3.3 mmol) at 0°C. The resulting solution was stirred for 15 min at 0°C, then a solution of **(S)-4-isopropyl-3-(2-phenylacetyl)oxazolidin-2-one**¹⁸⁹ (0.81 g, 3.3 mmol) in THF (7 mL) was added dropwise at -78°C. The stirring was continued for 30 min at -78°C, then, allyl bromide (0.34 mL, 4 mmol) was added dropwise. The stirring was continued for 30 min at -78°C then 3 h at room temperature prior to the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 15 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AE to give **II-17d** as a colorless oil (1.610 g, 52%), dr 93 :7. [α]_D + 114.2, c 1 CH₂Cl₂.

(S)-3-((R)-2-(3-(benzyloxy)propyl)pent-4-enoyl)-4-isopropyloxazolidin-2-one¹⁹⁰



Yellow oil (0.67 g, 1.87 mmol, 56%), eluent PE:EA 100:00 → 80:20, rf: 0.51, [α]_D +53° (c 1.00, CHCl₃);

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.39-7.27 (m, 5H, H_{arom}), 5.79 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H, CH=), 5.06 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B=), 5.01 (ddt, *J* = 10.1, 2.0, 1.1 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.47 (s, 2H, OC<u>H</u>₂Ph), 4.42 (ddd, *J* = 6.6, 4.7, 3.7 Hz, 1H, C<u>H</u>N), 4.17-4.13 (m, 2H, CH₂OCO), 3.49-3.40 (m, 2H, CH₂OBn), 2.45 (dtt, *J* = 15.0, 7.4, 1.2 Hz, 1H, CH-CO), 2.35-2.31 (m,1H, C<u>H</u>(CH₃)₂), 2.28 (ddd, *J* = 8.4, 6.2, 4.9 Hz, 1H, C<u>H</u>_ACH_BCH=), 1.82-1.78 (m, 1H, CH_AC<u>H</u>_BCH=), 1.66-1.54 (m, 3H, C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂CH₂OBn), 1.28-1.19 (m, 1H C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂CH₂OBn), 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C<u>H</u>₃CH), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, C<u>H</u>₃CH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.7 (CO), 153.7 (OCO), 138.5 (C_{arom}), 135.1 (CH=), 128.3 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 117.1 (CH₂=), 72.8 (CH₂-Ph), 70.1 (CH₂OBn), 62.9(<u>C</u>H₂OCO), 58.5 (<u>C</u>H(CH₃)₂), 42.0 (CH-CO), 37.0 (<u>C</u>H₂CH=), 28.3 (CH₂), 28.0 (CH₂), 17.9 (CH₃), 14.6 (CH₃).

¹⁸⁸ S. Hanessian, C. Couture, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 2323.

¹⁸⁹ Y. Chung, D. Janmanchi, H. Wu, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2766.

¹⁹⁰ M. De Martino, K. Chen, P. Baran, J. Am. Chem. Soc., **2008**, 130, 11546.

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₄NO₃: 302.1756; found: 302.1760.

(S)-3-[(R)-2-Benzylpent-4-enoyl]-4-isopropyloxazolidin-2-one.

Yellow solid (1.248 g, 4.15 mmol, 80 %, dr > 98 :2), eluent PE :Et₂O 100 :00 → 80 :20 Rf : 0.30, Mp 62-64°C, [α]_D + 16.7 (c 1 CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.12 (m, 5H, H_{arom}), 5.78 (ddt, J = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H, CH=), 5.05 (dq, J = 17.3, 1.8 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.03-4.98 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.41-4.35 (m, 2H, CHN, CHCO), 4.18 (t, J = 8.7 Hz, 1H, CH_AH_BO), 4.10 (dd, J = 9.1, 2.9 Hz, 1H, CH_AH_BO), 3.03 (dd, J = 13.4, 8.7 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 2.78 (dd, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 2.47-2.44 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.29-2.23 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.13-2.13 (m, 1H, CHCHN), 0.80 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 0.50 (d, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.3 (CO), 153.8 (OCO), 139.0 (C_{arom}), 135.4 (CH=), 129.3 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 117.3 (CH₂=), 63.0 (CH₂O), 58.5 (CHN), 44.2 (<u>C</u>HCO), 38.5 (CH₂), 36.4 (CH₂), 28.4 (CHCH₃), 18.0 (CH₃), 14.3 (CH₃).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₄NO₃: 302.1756; found: 302.1760.

Procedure C for the preparation of carboxylic acid



(S)-2-Phenylpent-4-enoic acid.¹⁹¹ (II-Ca)

To a solution of LiOH (200 mg, 4.74 mmol) in aqueous H_2O_2 (30%, 2.9 mL), was added a solution of **II-17d** (2.402 g, 8.36 mmol) in THF (13.5 mL) and water (4.5 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred for 4 h at 0°C. Then a saturated aqueous solution of Na_2SO_3 (10 mL) was added and the stirring was continued for 90 min at room temperature. CH_2Cl_2 (15 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was acidified with HCl (10%) and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 15 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO4, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/EA to give the corresponding acid as a colorless oil (0.92 g, 5.23 mmol, 63%). [α]_D = + 76.9°.

¹⁹¹ C. Stivala, A. Zakarian, J. Am. Chem. Soc., **2011**, 133, 11936.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 5H, H_{arom}), 5.73 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.09 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.02 (dd, J = 10.1, 1.0 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.66 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H, CHPh), 2.83 (dddt, J = 14.2, 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.57-2.50 (m, 1H, CH_AH_BCH=). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179.9 (C_{arom}), 137.8 (CH=), 134.9 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 117.3 (CH₂=), 51.4 (CH-Ph), 37.0 (CH₂CH=).

(S)-2-Benzylpent-4-enoic acid. (II-Cb)



Obtained according to **Procedure C** and isolated as a colorless oil (365 mg, 1.92 mmol, 53 %), eluent CH_2Cl_2 , Rf ; 0.10. [α]_D : - 13.7°(c 1, CH₂Cl₂).

NMR ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.17 (m, 5H, H_{arom}), 5.79 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.15-5.04 (m, 2H, CH₂=), 3.03-2.95 (m, 1H, CH_AH_B-Ph), 2.83-2.74 (m, 2H, CHCH_AH_BPh), 2.39 (dt, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.31 (dtt, *J* = 12.3, 6.7, 1.4 Hz, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 181.0 (CO), 138.9 (C_{arom}), 134.8 (CH=), 129.0 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 117.6 (CH₂=), 47.1 (<u>C</u>HCO₂H), 37.4 (CH₂Ph), 35.7 (<u>C</u>H₂CH=).

(R)-Acide-2-(3-(benzyloxy)propyl)pent-4-enoique (II-Cc)



Obtained according to **Procedure C** and isolated as a colorless oil (0.351g, 1.41mmol, 59%), eluent PE:AE 100:00 \rightarrow 80:20, rf: 0.18, [α]_D : + 6.8°.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.38-7.27 (m, 5H, H_{arom}), 5.76 (ddt, J = 17.0, 10.1, 7.0 Hz, 1H, CH₌), 5.08 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.04 (ddt, *J* = 10.1, 2.0, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.50 (s, 2H, CH₂Ph), 3.53-3.44 (m, 2H, CH₂OBn), 2.47 (tdd, *J* = 8.3, 6.8, 5.5, 3.9 Hz, 1H, CHCO), 2.40 (dddt, *J* = 14.8, 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.26 (dddt, *J* = 14.2, 7.2, 5.9, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 1.74-1.60 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂OBn).

³C NMR ¹ (126 MHz, CDCl₃) δ 181.6 (CO₂H), 138.3 (C_{arom}), 135.1 (CH=), 128.4 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 117.1 (CH₂=), 72.9 (CH₂Ph), 69.9 (CH₂OBn), 44.9 (<u>C</u>HCO₂H), 36.2 (<u>C</u>H₂CH=), 28.1 (CH₂), 27.3 (CH₂).

Procedure D for the preparation of Weinreb amides



(S)-N-Methoxy-N-methyl-2-phenylpent-4-enamide.¹⁹² (II-Da)



To a solution of carboxylic acid **Ca** (900 mg, 5.11 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) were successively added EDCI (1.270 g, 6.64 mmol) and DMAP (62 mg, 0.51 mmol) at 0°C (Je l'ai fait à TA). The resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. Then a solution of $CH_3NH(OCH_3)$.HCl (697 mg, 7.15 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) with Et_3N (1.07 mL). The stirring was continued for 24 h at room temperature. Brine (5 mL) and water (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AcOEt to give the corresponding amide as a Colorless oil (0.802, 3.66mmol, 72%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80:20, rf: 0.28. [α]_D= + 68° (c 1, CH₂Cl₂).

(R)-2-Benzyl-N-methoxy-N-methylpent-4-enamide (II-Db)



Colorless oil (375 mg, 1.68 mmol, 88 %), eluent PE :AE 100 :00 \rightarrow 80 :20, Rf : 0.35, $[\alpha]_D$: - 36.1°(c 1, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.08 (m, 5H, H_{arom}), 5.76 (ddt, J = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H, CH=), 5.07 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.01 (dd, J = 10.2, 1.9 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.20 (br s, 1H, CHCO), 3.09 (s, 3H, CH₃), 2.97 (dd, J = 13.3, 9.0 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 2.71 (dd, J = 13.3, 5.8 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 2.44 (dt, J = 15.0, 7.8 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.32-2.18 (m, 1H, CH_AH_BCH=). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.8 (CO), 140.0 (C_{arom}), 135.7 (CH=), 129.1 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 116.7 (CH₂=), 61.2 (OCH₃), 43.1 (CH), 38.2 (CH₂Ph), 36.6 (CH₂CH=), 32.0 (CH₃).

HMRS ESI *m*/z [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₂₀NO₂: 234.1494; found: 234.1496.

Procedure E of the preparation of non-racemic ketones



¹⁹² Z. Escobar, M. Johansson, A. Bjartell, R. Hellsten, O. Sterner, J. Org. Chem., **2014**, 4, 225.

(S)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylpent-4-en-1-one.¹⁹³ (II-Ea)



To a solution of 4-bromoanisole (0.91 mL, 7.30 mmol in THF (10 mL) at -78°C was slowly added dropwise *n*-BuLi (2.5 M in hexanes, 2.92 mL, 7.3 mmol). The resulting solution was stirred for 45 min at -78°C, then, a solution of **II-Da** (800 mg, 3.65 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise. The stirring was continued for 90 min at -78°C. Then brine (10 mL) and water (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 15 mL).The organics phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AcOEt to give the corresponding ketone (730 mg, 2.81mmol, 77%) as a colorless oil. [α]_D + 90.8°(c 1, CH₂Cl₂).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.99 – 7.89 (m, 2H, H_{arom}), 7.36 – 7.12 (m, 6H, H_{arom}), 6.90 – 6.81 (m, 2H, H_{arom}), 5.75 (ddt, J = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.03 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.98 – 4.91 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.58 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CH), 3.82 (s, 3H, CH₃), 2.94 (dt, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.56 (dt, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 197.8 (CO), 163.4 (C_{arom}), 139.6 (C_{arom}), 136.3 (CH=), 131.1 (C_{arom}), 129.8 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 116.6 (CH₂=), 113.8 (C_{arom}), 55.5 (CH₃), 53.3 (CH), 38.3 (CH₂).

(R)-2-Benzyl-1-(4-methoxyphenyl)pent-4-en-1-one.¹⁷ (II-Eb)



Colorless oil (337 mg, 1.20 mmol, 71 %), eluent PE :AE 100 :00 → 90 :10, Rf : 0.70. [α]_D : - 41.4°.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.88-7.76 (m, 2H, H_{arom}), 7.26-7.06 (m, 5H, H_{arom}), 6.92-6.80 (m, 2H, H_{arom}), 5.73 (ddt, J = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.02 (dq, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.98 (ddt, J = 10.1, 2.0, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (tt, J = 7.5, 6.1 Hz, 1H, CHCO), 3.09 (dd, J = 13.7, 7.7 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 2.80 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 2.57-2.45 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.29 (m, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 201.5 (CO), 163.5 (C_{arom}), 139.9 (C_{arom}), 135.6 (CH=), 130.6 (C_{arom}), 130.3 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 117.1 (CH₂=), 113.8 (C_{arom}), 55.5 (OCH₃), 47.7 (<u>C</u>HCO), 37.9 (CH₂Ph), 36.5 (<u>C</u>H₂CH=).

4-(3-(benzyloxy)propyl)non-1-en-5-one (II-Ec)

¹⁹³ E. Chenard, J.P. Cusson, S. Hanessian, *Canadian J. Chem.*, **2017**, 95, 1323.



Colorless oil (0.22 g, 0.73 mmol, 35%), eluent PE:AE 100:00 → 80:20, rf: 0.90.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.25 (m, 5H, H_{arom}), 5.69 (ddt, J = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H, CH=)), 5.05-4.97 (m, 2H, CH₂=), 4.48 (s, 2H, CH₂-Ph), 3.44 (td, J = 6.2, 2.4 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.57 (tt, J = 7.9, 5.7 Hz, 1H, CHCO), 2.39 (td, J = 7.2, 1.9 Hz, 2H, CH₂CO), 2.36-2.28 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.15 (dddt, J = 14.3, 7.2, 6.0, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 1.73-1.63 (m, 1H, CH_AH_BCH₂), 1.59-1.44 (m, 5H, CH_AH_BCH₂), CH₂CH₂), 1.34-1.23 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 213.8 (CO), 138.5 (CH=), 135.6 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 116.7 (CH₂=), 72.9 (CH₂Ph), 70.1 (CH₂OBn), 51.4 (CHPh), 42.3 (CH₂), 35.9 (CH₂), 27.8 (CH₂), 27.5 (CH₂), 25.5 (CH₂), 22.3 (CH₂), 13.9 (CH₃).

2-(3-(benzyloxy)propyl)-1-(4-fluorophenyl)pent-4-en-1-one (II-Ed)



Colorless oil (0801g, 2.45 mmol, rdt : 80%), eluent PE:AE 100:00 → 80:20, Rf: 0.89.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.94 (ddd, *J* = 8.9, 5.4, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.38-7.24 (m, 5H, H_{arom}), 7.13-7.06 (m, 2H, H_{arom}), 5.72 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H, CH=), 5.02 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.97 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.47 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 4.43 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 3.55-3.45 (m, 1H, CHCO), 3.44 (td, *J* = 6.2, 1.2 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.49 (dt, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.30-2.20 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 1.91-1.81 (m, 1H, CH₂CH₂), 1.71-1.51 (m, 3H, CH₂CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 201.9 (CO), 166.7 (C_{arom}), 164.6 (C_{arom}), 138.4 (CH=), 135.5 (C_{arom}), 133.6 (C_{arom}), 130.9 (C_{arom}), 130.8 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 116.8 (CH₂=), 115.8 (C_{arom}), 115.6 (C_{arom}), 72.9 (CH₂Ph), 70.1 (CH₂OBn), 45.4 (<u>C</u>HCO), 36.5 (CH₂), 28.6 (CH₂), 27.3 (CH₂). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -105.59 (ddd, J = 10.8, 5.3, 2.7 Hz).

General procedure F for the preparation of racemic ketones



1,3-Diphenylhex-5-en-2-one.¹⁹⁴ (II-Fa)



A solution of benzylmagnesium bromide (1 M in Et₂O, 8 mL, 8 mmol) was added dropwise to a solution of **1-Morpholino-2-phenylpent-4-en-1-one** (1 g, 4.1 mmol) at -78°C. The resulting solution was stirred for 90 min at -78°C prior to the addition of brine (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 15 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/Et₂O (90:10) to give the corresponding ketone (0.49 g, 3.84mmol, 48%), as a colorless oil.

2-Phenyl-1-(pyridin-2-yl)pent-4-en-1-one (II-Fb)



Obtained according to **Procedure F** and isolated as a colorless oil (0.588, 2.48mmol, 71%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 50 :50, rf: 0.53.

¹**H NMR (500 MHz, CDCI₃)** δ 8.66 (ddd, J = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H, H_{arom}), 8.00 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.74 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.47-7.33 (m, 3H, H_{arom}), 7.30-7.22 (m, 2H, H_{arom}), 7.20-7.05 (m, 1H, H_{arom}), 5.78 (ddt, J = 17.0, 10.3, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CHCO), 5.06 (dd, J = 17.2, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.95 (d, J = 10.2 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.05-2.91 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.69-2.60 (m, 1H, CH_AH_B-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 200.7 (CO), 152.9 (C_{arom}), 148.8 (C_{arom}), 138.7 (C_{arom}), 136.8 (CH=), 136.0 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 122.7 (C_{arom}), 116.5 (CH₂=), 50.2 (CHCO), 37.0 (CH₂).

General procedure G for the synthesis of diols from hydroxy-esters



To a solution of hydroxy ester (4.0 mmol) in THF (10 mL), was added LiBH₄ (225 mg, 10 mmol) in one portion, the resulting mixture was stirred for 90 min at 40°C. Water (50 mL) was added and the mixture was concentrated to half of the volume. Et₂O (50 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, filtered and

¹⁹⁴ S. Samadi, A. Orellana, *Chem. Cat. Chem.*, **2016**, *8*, 2472.

concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AcOEt.

(E)-2-Allyl-5-phenylpent-4-ene-1,3-diol (II-Ga)



Obtained according to **Procedure G** and isolated as a colorless oil (2.04g, 9.36mmol, 85%, dr 55:45).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.05 (m, 5H, Harom), 6.60-6.50 (m, 1H, PhC<u>H</u>=), 6.28-6.13 (m, 1H, C<u>H</u>=CHPh), 5.89-5.66 (m, 1H, CH=), 5.13-4.97 (m, 2H, CH₂=), 4.59-4.46 (m, 0.4H, C<u>H</u>OH), 4.33 (t, *J* = 6.7 Hz, 0.6H, C<u>H</u>OH), 3.95-3.64 (m, 2H, C<u>H₂OH), 3.61 (br s, 1H, OH), 3.36 (br s, 0.4H, OH), 3.26 (br s, 0.6H, OH), 2.36-1.68 (m, 3H, C<u>HCH₂CH=).</u></u>

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 136.7 (C_{arom}), 136.5 (CH=), 136.3 (CH=), 131.5 (C_{arom}), 131.3 (PhCH=), 131.0 (PhCH=), 129.3 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.8 (PhCH=<u>C</u>H), 127.7 (PhCH=<u>C</u>H), 126.5 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 116.8 (CH₂=), 116.6 (CH₂=), 76.4 (CHOH), 75.1 (CHOH), 64.1 (CH₂OH), 63.9 (CH₂OH), 44.9 (<u>C</u>HCH₂OH), 44.9 (<u>C</u>HCH₂OH), 32.8 (<u>C</u>H₂CH=), 31.0 (<u>C</u>H₂CH=).

2-Allyl-4-methylpentane-1,3-diol (II-Gb)



Obtained according to **Procedure G** and isolated as a colorless oil (1.105 g, 6.99mmol, 88%, dr 57:43), eluent AE :PE 20 :80 \rightarrow 50 :50, Rf : 0.62.

¹H NMR (500 MHz,CDCl₃) δ 5.82-5.90 (m, 0.4H, <u>CH</u>=CH₂), 5.74-5.82 (m, 0.6H, <u>CH</u>=CH_AH_B), 5.08-5.12 (m, 0.6H, CH=<u>CH_AH_B</u>), 5.04-5.08 (m, 0.4H, CH=CH_A<u>H_B</u>), 5.01-5.05 (m, 0.4H, CH=<u>CH_A</u>H_B), 3.89 (dd, *J* = 3.1, 11.0Hz, 0.6H, CH_A<u>H</u>_BOH), 3.81 (dd, *J* = 4.9, 10.8Hz, 0.4H, CH_A<u>H</u>_BOH), 3.76-3.71 (m, 0.6H, <u>CH</u>_A<u>H</u>_BOH), 3.67 (dd, *J* = 5.3, 11.0Hz, 0.4H, C<u>H</u>_A<u>H</u>_BOH), 3.47 (dd, *J* = 2.7, 8.6Hz, 0.4H, <u>CH</u>OH), 3.36 (t, *J* = 5.9 Hz, 0.6H, <u>CH</u>OH), 2.57 (br s, 2H, OH), 2.10-2.27 (m, 1H, 1H, <u>CH</u>CH₂OH), 1.82-1.89 (m, 1H, <u>CH</u>_A<u>H</u>_BCH=), 1.69-1.79 (m,1H, <u>CH</u>(CH₃)₂), 1.00 (d, *J* = 7Hz, 1.8H, <u>CH</u>₃CH), 0.95 (d, *J*= 7.2Hz, 1.2H, <u>CH</u>₃CH), 0.90 (d, *J*=6.3Hz, 1.2H, <u>CH</u>₃CH), 0.86 (d, *J*=6.3Hz, 1.8H, <u>CH</u>₃CH).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 136.6 (CH=), 116.7 (CH₂=), 80.4 (<u>CH</u>OH), 64.0 (CH₂OH), 41.0 (<u>CH</u>CH₂), 33.5 (CH₂CH=), 30.9 (<u>CH</u>(CH₃)₂), 19.6 (<u>CH₃</u>CH), 17.2 (<u>CH₃</u>CH); minor dia δ 137.5 (CH=), 116.4 (CH₂=), 80.6 (<u>CH</u>OH), 65.1 (CH₂OH), 41.2 (<u>CH</u>CH₂), 31.1 (<u>CH</u>(CH₃)₂), 28.3 (<u>C</u>H₂CH=), 19.7 (<u>CH₃</u>CH), 19.2 (<u>CH₃</u>CH).

2-Allyl-1-(thiophen-2-yl)propane-1,3-diol (II-Gc)

OH OH

Obtained according to **Procedure G** and isolated as a colorless oil (1.254 g, 6.33 mmol, 77%, dr 64:36), eluent AcOEt :PE 30 :70 \rightarrow 40 :60, Rf : 0.33.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.19(m, 1H, H_{arom}), 6.90(m, 2H, H_{arom}), 5.61-5.84 (m, 1H, <u>CH</u>=CH₂), 5.20-5.20 (m, 0.6H, <u>CH</u>OH), 4.91-5.09 (m, 2.4H, HO<u>CH</u>CHCH₂CH=<u>CH₂</u>), 3.70(m, 2H, <u>CH₂OH</u>), 2.72(br s, 2H, <u>OH</u>), 2.05-2.20(m, 2H, <u>CH</u>CH_AH_BCH=), 1.91-2.05(m, 1H, <u>CH_AH_BCH=)</u>.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 146.2 (C_{arom}), 136.6 (CH=), 126.7 (C_{arom}), 124.9 (C_{arom}), 124.4 (C_{arom}), 123.9 (C_{arom}), 116.8 (CH₂=), 73.0 (<u>CH</u>), 63.6 (CH₂OH), 46.52 (<u>CH</u>CH₂OH), 30.6 (<u>CH₂CH=</u>); minor dia δ: 147.4 (C_{arom}), 135.9 (CH=), 126.7 (C_{arom}), 124.9 (C_{arom}), 124.4 (C_{arom}), 123.9 (C_{arom}), 116.9 (CH₂=), 74.2 (<u>CH</u>), 64.1 (CH₂OH), 46.9 (<u>CH</u>CH₂OH), 32.9 (<u>CH₂CH=</u>).

Allyl-1-phenylpropane-1,3-diol (II-Gd)



Obtained according to **Procedure G** and isolated as a colorless oil (0.765 g, 3.98 mmol, 94%).

Trans isomer

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.20 (m, 5H, H_{arom}), 5.72 (ddt, J = 6.9, 10.2, 17.2 Hz, 1H, CH=), 4.97-5.04 (m, 3H, <u>CH₂=, CH</u>OH), 3.69-3.63 (m, 2H, <u>CH_AH_B</u>OH), 2.83 (s, 2H, OH), 1.97-2.08 (m, 3H, <u>CHCH₂CH=)</u>. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 142.4 (C_{arom}), 136.9 (CH=), 128.2 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 116.5 (CH₂=), 76.2 (CH-OH), 63.6 (CH₂-OH), 46.1 (<u>CH</u>CH₂OH), 30.0 (<u>CH₂</u>CH=).

Cis isomer

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) &** 7.25-7.40 (m, 5H, H_{arom}), 5.66-5.77 (m, 1H, CH=), 4.93-5.08 (m, 2H, C<u>H_AH_B</u>=), 4.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H, <u>CH</u>OH), 3.81 (dd, J = 2.9, 11.0 Hz, 1H, CH_AH_BOH), 3.66 (dd, J = 6.2, 11.1Hz, 1H, <u>CH_AH_BOH</u>), 2.94 (s I, 2H, OH), 2.11-1.88 (m, 3H, C<u>HCH₂</u>CH=).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 143.3 (C_{arom}), 136.2 (CH=), 128.5 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 116.8 (CH₂=), 78.4 (CH-OH), 64.1 (CH₂OH), 46.1 (<u>CH</u>CH₂OH), 33.0 (<u>CH₂CH=</u>).

2-Allyl-1-(2,4-dichlorophenyl)propane-1,3-diol (II-Ge)



Obtained according to Procedure G and isolated as a colorless oil (1.045 g, 4.02 mmol, 95%, dr 82 :18).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.24-7.50 (m, 3H, H_{arom}), 5.56-5.66 (m, 1H, CH=), 5.02-5.15 (m, 3H, CH₂=, OH), 4.69 (d, *J* = 12.5Hz, 1H, CHOH), 3.56-3.64 (m, 1H, CH_AH_BOH), 3.40 (m, 1H, CH_AH_BOH), 3.16 (br s, 1H, OH), 2.33-2.23 (m, 2H, CHCH₂OH, CH_AH_BCH=), 1.88-1.93 (m, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 139.6 (C_{arom}), 136.0 (CH=), 132.4 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 117.0 (CH₂=), 73.8 (CH-OH), 63.2 (<u>CH₂</u>-OH), 43.7(<u>CH</u>-CH₂-OH), 33.0(<u>CH₂</u>-CH=); minor dia δ 139.6 (C_{arom}), 133.5 (CH), 132.4 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 117.0 (CH₂=), 73.8 (CHOH), 63.2 (CH₂OH), 43.7 (<u>CH</u>CH₂OH), 33.1 (<u>CH₂CH=</u>).

2-Allyl-1-(furan-3-yl)propane-1,3-diol (II-Gf)

Obtained according to **Procedure G** and isolated as a colorless oil (2.191 g, 6.703 mmol, 99%, dr 58 :42).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.42-7.36 (m, 2H, H_{arom}), 6.40-6.35 (m, 1H, H_{arom}), 5.83-5.68 (m, 1H, CH=), 5.07-4.99 (m, 2H, CH_AH_B=), 4.95 (s, 0.6H, CHOH), 4.71 (dd, *J* = 7.1, 2.7 Hz, 0.4H, CHOH), 3.79-3.60 (m, 2H, CH₂OSi), 3.35-3.16 (m, 1H, OH), 2.99 (br s, 0.4H, OH), 2.70 (br s, 0.6H, OH), 2.20-1.87 (m, 3H, CHCH₂CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.7 (C_{arom}), 143.4 (C_{arom}), 139.8 (C_{arom}), 139.7 (C_{arom}), 136.8 (CH=), 136.1 (CH=), 128.0 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 117.0 (CH₂=), 116.8 (CH₂=), 109.0 (C_{arom}), 108.5 (C_{arom}), 70.9 (CHOH), 70.2 (CHOH), 64.2 (CH₂OH), 63.9 (CH₂OH), 45.3(<u>C</u>HCH₂), 45.2 (<u>C</u>HCH₂), 32.9 (<u>C</u>H₂CH=), 30.7 (<u>C</u>H₂CH=).

(E)-2-Allyloct-4-ene-1,3-diol (II-Gg)



Obtained according to **Procedure G** and isolated as a colorless oil (1.604 g, 8.790 mmol, 97%, dr 60 :40).

¹ H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.69-5.86 (m, 2 H, <u>CH</u>=CH, <u>CH</u>=CH₂), 5.52-5.61 (m, 1H, <u>CH</u>=CH), 5.04-5.10 (m, 2H, CH=<u>CH₂</u>), 4.34 (t, *J* = 4.8 Hz, 0.6H, <u>CH</u>OH), 4.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.4 H, <u>CH</u>OH), 3.89 (d, *J* = 11.6 Hz, 0.4H, C<u>H₂</u>CH=), 3.66-3.79 (m, 1.6H, <u>CH₂</u>CH=), 2.70 (br s, 0.4H, OH), 2.49 (br s, 0.6H, OH), 2.42 (br s, 0.6H, OH), 2.37 (br s, 0.4H, OH), 2.24 (ddd, *J* = 14.4, 6.5, 5.0 Hz, 0.4H, <u>CH₂</u>CH=), 2.00-2.12 (m, 4H, <u>CH₂CH=), 1.94 (m, 0.6H, <u>CH</u>-CH₂CH=), 1.70 (m, 0.4H, <u>CH</u>CH₂CH=), 1.40-1.47 (m, 2H, <u>CH₂CH₃), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 1.8H, CH₃), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 1.2H, CH₃).</u></u>

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 136.9 (CH=), 133.6 (CH=), 129.6 (CH=), 116.6 (CH₂=), 75.7 (CH-OH), 64.2 (CH₂OH), 44.8 (<u>CH</u>_CH₂OH), 34.5 (<u>CH₂</u>CH=), 31.4 (<u>CH₂</u>CH=), 22.4 (CH₂), 13.8 (CH₃); minor dia δ 136.5 (CH=), 133.8 (CH=), 131.8 (CH=), 116.7 (CH₂=), 77.0 (CHOH), 64.4 (CH₂OH), 45.0 (<u>CH</u>_CH₂OH), 34.4 (<u>CH₂</u>CH=), 33.0 (<u>C</u>H₂CH=), 22.4 (CH₂), 13.8 (CH₃).

General procedure H for the mono-silylation of diols.



To a solution of diol (7.0 mmol) and imidazole (0.71 g, 10 mmol) in CH_2Cl_2 (16 mL), was added TBDPSCl (2.44 mL, 8.4 mmol). The resulting solution was stirred for 6 h at room temperature. A saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was

extracted with AcOEt (2 x 15 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AcOEt to give the corresponding product.

(2S)-2-(((Tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-phenylpent-4-en-1-ol (II-Ha)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (443 mg, 1.45 mmol, 70 %, dr 72 :28), eluent PE :Et₂O 100 :00 \rightarrow 80 :20 Rf : 0.75.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.19 (m, 5H, H_{arom}), 5.76 (dddd, *J* = 16.8, 10.2, 7.9, 6.3 Hz, 0.7H, CH=), 5.67 (dddd, *J* = 16.5, 10.4, 8.2, 5.9 Hz, 0.3H, CH=), 5.11-4.95 (m, 2.3H, CH₂=, CHOH)), 4.78 (d, *J* = 5.5 Hz, 0.7H, CHOH), 4.33 (br s, 0.7H, OH), 3.80-3.68 (m, 1.6H, OH, CH₂OSi), 3.60 (dd, *J* = 10.1, 5.0 Hz, 0.7H, CH_AH_BOSi), 2.28-1.77 (m, 3H, CHCH₂CH=), 0.94 (s, 2.7H, (CH₃)₃), 0.93 (s, 6.3H, (CH₃)₃), 0.09 (s, 1.8H, (CH₃)₂Si), 0.07 (s, 3.2H, (CH₃)₂Si).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (C_{arom}), 142.8 (C_{arom}), 137.2 (CH=), 136.6 (CH=), 128.2 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 116.8 (CH₂=), 116.5 (CH₂=), 77.7 (CHOH), 76.6 (CH-OH), 64.6 (CH₂OSi), 64.1 (CH₂OSi), 46.3 (<u>C</u>HCH₂CH=), 45.9 (<u>C</u>HCH₂CH=), 33.3 (<u>C</u>H₂CH=), 29.2 (<u>C</u>H₂CH=), 26.0 (CH₃)₃), 25.9 (CH₃)₃), 18.2 (C_q -Si), 18.2 (C_q Si), -5.4 (CH₃), -5.5 (CH₃), -5.6 (CH₃). HRMS-ESI *m*/*z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₈H₃₄O₂SiNa: 453.2226; found: 453.2225.

(E)-4-(((Tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-phenylhepta-1,6-dien-3-ol (II-Hb)



Obtained according to Procedure H and isolated as a colorless oil (1.82 g, 3.99 mmol, 87%, dr 56 :44).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.58 (m, 4H, H_{arom}), 7.52-7.25 (m, 11H, H_{arom}), 6.77 (dd, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 0.4H, PhC<u>H</u>=), 6.71 (dd, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 0.6H, PhC<u>H</u>=), 6.31 (dd, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 0.6H, PhCH=C<u>H</u>), 6.25 (dd, *J* = 5.7, 1.2 Hz, 0.4H, PhCH=C<u>H</u>), 5.84-5.58 (m, 1H, CH=), 5.05 (dq, *J* = 8.8, 1.5 Hz, 0.6H, C<u>H</u>_AH_B=), 5.01-4.95 (m, 1.4H, CH₂=), 4.68-4.54 (m, 0.4H, C<u>H</u>OH), 4.55-4.40 (m, 0.6H, C<u>H</u>-OH), 3.98 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 0.6H, C<u>H</u>_AH_BOSi), 3.77-3.59 (m, 2.4H, O<u>H</u>, C<u>H</u>₂=), 2.52-2.12 (m, 2H, C<u>H</u>₂CH=), 2.12-2.01 (m, 0.4H, C<u>H</u>CH₂CH=), 1.84-1.75 (m, 0.6H, C<u>H</u>CH₂CH=), 1.09 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 137.1 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 136.7 (CH=), 136.5 (CH=), 135.7 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 131.6 (PhCH=), 130.9 (PhCH=), 130.8 (_{arom}), 130.0 (C_{arom}), 130.0 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 126.6 (<u>C</u>H=CHPh), 126.6 (<u>C</u>H=CHPh), 116.8 (CH₂=), 116.6 (CH₂=), 75.2 (CH₂OH), 74.7 (CH₂OH), 65.4 (CH₂OSi), 65.1 (CH₂OSi), 45.4 (<u>C</u>HCH₂OSi), 45.2(<u>C</u>HCH₂OSi), 32.8 (<u>C</u>H₂CH=), 30.8 (<u>C</u>H₂CH=), 26.9 ((CH₃)₃), 26.7 (CqSi).

2-(((Tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-(thiophen-2-yl)pent-4-en-1-ol (II-Hc)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (1.767 g, 4.05 mmol, 64%, dr 58:42), eluent AcOEt : PE 2 :98 \rightarrow 5 :95, Rf : 0.36.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.86-6.83 (m, 13H, H_{arom}), 5.71-5.58 (m, 1H, CH=CH₂), 5.33 (d, *J* = 3.8 Hz, 0.4H, <u>CH</u>OH), 5.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.6H, C<u>H</u>OH), 5.04-4.86 (m, 2H, C<u>H₂</u>=CH), 4.18-4.09 (m, 0.6H, CH_A<u>H_B</u>OSi), 4.02-3.93 (m, 0.4H, CH_A<u>H_B</u>OSi), 3.82-3.72 (m, 1H, C<u>H_A</u>H_BOSi), 2.34-1.91 (m, 3H, <u>CHCH₂</u>CH=),1.10 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 136.6 (CH=), 135.7 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 134.8 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 124.3 (C_{arom}), 123.8 (C_{arom}), 116.8 (CH₂=), 73.6 (CH-OH), 64.8 (<u>CH₂OSi</u>), 46.7 (<u>CH</u>CH₂CH=), 32.8 (CH₂CH=), 27.1 (Ph₂<u>C</u>Si), 26.8 ((CH₃)₃).

4-(((Tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methylhept-6-en-3-ol (II-Hd)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (2.23 g, 5.63mmol, 80%, dr 55:45), eluent AcOEt :PE 2 :98 \rightarrow 5:95 Rf : 0.32.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.68-7.75(m, 4H, H_{arom}), 7.49-7.39 (m, 6 H, H_{arom}), 5.74-5.65 (m, 1H, CH=), 5.03-4.94 (m, 2H, CH₂=), 3.92 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 0.5 H, CH_AH_BOSi), 3.81 (dd, J = 10.2, 4.4 Hz, 0.5H, CH_AH_BOSi), 3.79-3.73 (m, 1H, CH_AH_BOSi), 3.56 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 11.4, 6.2 Hz, 1H, CHOH), 2.61 (s I, 1 H, OH), 2.36-2.19 (m, 2H, CH₂CH=), 1.86-1.78 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.76-1.68 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.10 (s, 4.5H, ((CH₃)₃), 1.09 (s, 4.5 H, ((CH₃)₃), 1.04-1.01 (m, 3H, CH₃CH), 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H, CH₃CH), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 1.5H, CH₃CH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (C_{arom}), 137.6 (C_{arom}), 136.8 (CH=), 135.9 (CH=), 135.8 (3 C_{arom}), 135.75, 132.9 (C_{arom}), 132.8 (C_{arom}), 130.0 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 116.5 (CH₂=), 116.2 (CH₂=), 80.0 (CHOH), 79.5 (CHOH), 66.2 (CH₂OSi), 65.0 (CH₂OSi), 41.8 (<u>C</u>HCH₂OSi), 41.5 (<u>C</u>HCH₂OSi), 33.5 (CH₂), 31.4 (CH), 30.9 (CH), 28.6 (<u>C</u>(CH₃)₃), 27.0 ((CH₃)₃), 27.0 ((CH₃)₃), 19.8 ((CH₃)₂), 17.7 ((CH₃)₂).

(SR)-2-(RS)-(((*Tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-phenylpent-4-en-1-ol (II-He anti)

Ph OTBDPS

Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (1.04 g, 2.42 mmol, 61%), eluent AcOEt :PE 2 :98 \rightarrow 30 :70, Rf : 0.35.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.20 (m, 15H, H_{arom}), 5.60 (dddd, J = 16.7, 10.1, 7.8, 6.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.13 (d, J = 3.7 Hz, 1H, <u>CH</u>-OH), 4.99- 4.87 (m, 2H, CH₂=CH), 3.82-3.72 (m, 2H, CH₂OSi), 2.90 (br s, 1H, OH), 2.23-1.97 (m, 2H, C<u>HCH₂CH=),1.15 (s, 9H, (CH₃)₃).</u>

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 142.7 (C_{arom}), 136.9 (CH=), 135.7 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 134.8 (C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 116.3 (CH=), 75.8 (CHOH), 65.0 (CH₂OSi), 46.7 (<u>CH</u>CH₂CH=), 29.3 (<u>CH₂CH=</u>), 26.9 ((<u>CH₃)₃C</u>), 19.2 ((CH₃)₃<u>C</u>).

(RS)-2-(SR)-(((Tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-1-phenylpent-4-en-1-ol (II-He syn)

Ph OTBDPS

Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (0.463 g, 1.08 mmol, 54%), eluent AcOEt :PE 2 :98 \rightarrow 30 :70, Rf : 0.33.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.25 (m, 15H, H_{arom}), 5.62 (dddd, J = 16.7, 10.1, 7.7, 6.4 Hz, 1H, <u>CH</u>=CH₂), 4.98-4.89 (m, 2H, <u>CH₂</u>=CH), 4.84 (d, J = 6.1 Hz, 1H, <u>CH</u>OH), 3.85 (dd, J = 10.5, 3.2 Hz, 1H, CH_AH_B-OSi), 3.66 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BOSi), 2.21 (dt, J = 13.9, 5.9 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>CH=),2.10 (dt, J = 14.8, 8.1 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BCH=),1.96-1.86 (m, 1H, C<u>H</u>CH=),1.11 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 143.5 (C_{arom}), 136.2 (CH=), 135.7 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 132.6 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.2(C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 116.6 (CH₂=), 77.1 (CHOH), 64.9 (<u>CH₂OSi</u>), 46.2 (<u>CH</u>CH₂CH=), 32.8 (<u>CH₂CH=</u>), 26.9 ((<u>CH₃)₃C</u>), 19.1 ((<u>CH₃)₃C</u>.

(SR)-2-(RS)-(((Tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)pent-4-en-1-ol (II-Hf)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (0.457 g, 1.22 mmol, 58%, dr 87 :13), eluent Et_2O :PE 00 :100 \rightarrow 10 :90 Rf : 0.15.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 5.82 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H, CH=), 5.18-5.11 (m, 2H, CHOH, C<u>H_A</u>H_B=), 5.08 (ddt, *J* = 10.1, 2.1, 1.1 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.67 (s, 1H, OH), 3.65 (dd, *J* = 10.3, 2.7 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BOSi), 3.60 (dd, *J* = 10.3, 3.6 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_BOSi), 2.44-2.25 (m, 2H, C<u>HCH_A</u>H_BCH=), 1.95-1.84 (m, 1H, CH_A<u>H</u>_BCH=), 0.94 (s, 9H, (CH₃)₃C), 0.07 (s, (6H, CH₃)₂Si).

2-{[(Tert-Butyldimethylsilyl)oxy]methyl}-1-(furan-3-yl)pent-4-en-1-ol (II-Hg)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (1.560 g, 5.27 mmol, 60%, dr 67 :33), Eluent Et_2O :PE 20 :80, Rf : 0.68.
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.37 (m, 2H, H_{arom}), 6.34 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 5.83-5.67 (m, 1H, CH=), 5.07-5.00 (m, 1.66H, CH_AH_B=, <u>CH</u>OH), 4.96 (br t, *J* = 3.7 Hz, 0.66H, CH_AH_B=), 4.74 (br t, *J* = 5.6 Hz, 0.33H, CH_AH_B=), 4.07 (d, *J* = 5.6 Hz, 0.33H, C<u>H</u>OH), 3.87 (dd, *J* = 10.1, 3.2 Hz, 0.33H, CH_AH_BOSi), 3.78-3.70 (m, 1.3H, C<u>H_AH_B</u>OSi), 3.64 (dd, *J* = 10.1, 5.1 Hz, 0.33H, C<u>H_A</u>H_BOSi), 2.26 (dt, *J* = 11.9, 5.8 Hz, 0.33H, C<u>H_AH_B</u>CH=), 2.19-2.02 (m, 1.67H, C<u>H_AH_B</u>CH=), 1.93 (tt, *J* = 8.3, 3.8 Hz, 0.66H, <u>CH</u>CH₂CH=), 1.78 (tt, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 0.33H, <u>CH</u>CH₂CH=), 0.92 (s, 6 H, (CH₃)₃), 0.90 (s, 6 H, (CH₃)₃), 0.08, (s, 2 H, CH₃Si), 0.08 (s, 2 H, CH₃Si), 0.05 (s, 1 H, CH₃Si).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 143.1 (C_{arom}), 139.6 (C_{arom}), 137.0 (CH=), 127.1 (C_{arom}), 116.6 (CH₂=), 108.9 (C_{arom}), 70.7 (<u>CH</u>-OH), 64.7 (CH₂OSi), 45.1 (C<u>H</u>CH₂), 29.8 (<u>C</u>CH₃), 25.9 (CH₂), 18.2 ((<u>CH₃)₃</u>C), -5.5 (CH₃)₂Si); minor dia δ 143.3 (C_{arom}), 139.7 (C_{arom}), 136.5 (CH=), 128.5 (C_{arom}), 116.8 (CH₂=), 108.6 (C_{arom}), 70.9 (CH-OH), 64.3 (CH₂OSi), 44.9 (<u>CH</u>CH₂), 32.9 (<u>C</u>CH₃), 25.9 (CH₂), 18.2 ((<u>CH₃)₃</u>C), -5.4 (CH₃Si), -5.5 (CH₃Si).

(E)-4-(((Tert-Butyldimethylsilyl)oxy)méthyl)deca-1,6-dien-5-ol (II-Hh)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (0.392 g, 1.20 mmol, 61%, dr 70 :30), eluent Et_2O :PE 00 :100 \rightarrow 10 :90, Rf : 0.73.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.83-5.74 (m, 1H, <u>CH</u>=CH₂), 5.74-5.66 (m, 1H, <u>CH</u>=CH₂), 5.55-5.45 (m, 1H, <u>CH</u>=CH₂), 5.09-4.93 (m, 2H, <u>CH₂</u>=CH), 4.33-4.24 (m, 0.7H, <u>CH</u>OH), 4.18-4.07 (m, 0.3H, <u>CH</u>OH), 3.71 (dd, J = 5.3, 2.1 Hz, 0.7H, CH_AH_BOSi), 3.63 (dd, J = 10.0, 5.7 Hz, 0.3H, CH_AH_BOSi), 3.61-3.55 (m, 0.3H, CH_AH_BOSi), 3.42 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 0.7H, CH_AH_BOSi), 2.32-2.21 (m, 0.3H), 2.16-1.98 (m, 3.7H), 1.88-1.79 (m, 0.7H), 1.65-1.57 (m, 0.3H), 1.51-1.37 (m, 2H, CH₂), 0.98-0.90 (m, 3H, CH₃), 0.91 (s, 6.3H, (CH₃)₃CSi), 0.91 (s, 2.7H, (CH₃)₃CSi), 0.08 (s, 4.2H, (CH₃)₂Si), 0.07 (s, 1.8H, (CH₃)₂Si).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 137.0 (CH=), 132.1 (CH=), 129.9 (CH=), 116.2 (CH₂=), 75.0 (CH-OH), 64.6 (CH₂OSi), 44.6 (<u>CH</u>CH₂CH=), 34.5 (CH₂), 30.5 (CH₂), 25.8 ((<u>CH₃)₃CSi</u>), 22.4 (<u>CH₂CH₃), 18.0 ((<u>CH₃)₃CSi</u>), 13.7 (CH₃), -5.6 ((CH₃)₂Si).</u>

2-{[(*Tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]methyl}-1-phenylpent-4-en-1-one.

OTBDMS

To solution of oxalylchloride (0.94 mL, 10.8 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL). At -78°C, DMSO (1.53 mL, 21.6 mmol) was added, the resulting solution was stirred for 15 min at -78°C. Then a solution of **Ha** (2.20 g, 7.2 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added dropwise at -78°C. The resulting solution was stirred for 1 h at -78°C, prior to the adition of Et_3N (4 mL, 29 mmol). The reaction was allowed to slowly reach room temperature. After 1 h at room temperature, a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL) and water (20 mL) were successively added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a colorless oil (1.98 g, 8.86 mmol, 82%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.96-7.79 (m, 2H, H_{arom}), 7.56-7.46 (m, 1H, H_{arom}), 7.42 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 2H, H_{arom}), 7.27-7.22 (m, 2H, H_{arom}), 7.21-7.13 (m, 3H, H_{arom}), 5.76 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.08-5.03 (m, 1H, CH_AH_B=),5.05-4.98 (m, 1H, CH_AH_B=),3.83 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H, CHCO), 3.14 (dd, *J* = 13.7, 7.7 Hz, 1H, CH_AH_BCHCO), 2.84 (dd, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 1H, CH_AH_BCHCO), 2.57 (dtt, *J* = 14.3, 7.1, 1.4 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.33 (dddt, *J* = 14.3, 7.2, 5.8, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 203.0 (CO), 139.7 (C_{arom}), 137.2 (C_{arom}), 135.3(C_{arom}), 132.9 (CH=), 129.1 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 117.2 (CH₂=), 48.0 (<u>CH</u>CO), 37.7 (<u>CH₂</u>CHCO), 36.3 (<u>CH₂</u>CH=).

General procedure I for ketones reduction.



To a solution of ketone (6 mmol) in MeOH (15 mL) was added NaBH₄ (184 mg, 4.83 mmol) by portions at room temperature. The resulting solution was stirred for 2 h at room temperature, then brine (10 mL) and water (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylpent-4-en-1-ol.¹⁹⁵ (II-Ia)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a white solid (2,705g, 8,77mmol, 89%, dr 93:7).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.19 (m, 7H, H_{arom}), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 5.49 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, CH=), 4.87-4.80 (m, 2H, CH₂=), 4.74 (dd, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 1H, C<u>H</u>OH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (ddd, *J* = 10.1, 8.1, 5.0 Hz, 1H, CHPh), 2.36-2.17 (m, 2H, C<u>H₂</u>CH=).

³C NMR ¹ (126 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (C_{arom}), 140.7 (C_{arom}), 136.2 (CH=), 134.6 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 116.1 (CH₂=), 113.7 (C_{arom}), 77.6 (CHOH), 55.3 (OCH₃), 54.1 (CHPh), 36.5 (CH₂).

1,2-bis(4-Methoxyphenyl)pent-4-en-1-one (II-Ib)

¹⁹⁵ E. Chénard, J.P. Cusson, S. Hanessian, *Can. J. Chem.*, **2017**, 95, 1323.

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a white solid (2.070 g, 7.04 mmol, 91%), mp :98°C.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.97-7.91 (m, 2H, H_{arom}), 7.24-7.18 (m, 2H, H_{arom}), 6.91-6.72 (m, 4H, H_{arom}), 5.75 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.03 (dd, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H, CH_AH_B=),4.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, CH_AH_B=),4.53 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CHCO), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 2.95-2.86 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.58-2.48 (m, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 197.9 (CO), 163.2 (C_{arom}), 158.5 (C_{arom}), 136.3 (C_{arom}), 131.5 (C_{arom}), 130.9 (CH=), 129.7 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 116.4 (CH₂=), 114.2 (C_{arom}), 113.6 (C_{arom}), 55.4 (OCH₃), 55.1 (OCH₃), 52.3 (CHCO), 38.2 (<u>CH₂</u>CH=).

1-(4-IsobutyIphenyI)-2-(4-methoxyphenyI)pent-4-en-1-ol (II-Ic)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a white solid (0.351 g, 1.03 mmol, 65%, dr 93 :07), mp : 79°C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 6.62-7.63 (m, 8H, H_{arom}), 5.46-5.57 (m, 1H, CH=),4.79-4.89 (m, 2H, CH_AH_B=),4.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CHOH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 2.88-2.94 (m, 1H, <u>CH</u>CH₂CH=), 2.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, <u>CH₂</u>iPr), 2.20-2.31 (m, 2H, <u>CH₂</u>CH=), 1.81-1.91 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H, (CH₃)₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 158.5 (C_{arom}), 141.2 (C_{arom}), 139.8 (C_{arom}), 136.4 (CH=), 132.4 (C_{arom}), 129.8 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 116.0 (CH₂=), 113.9 (Carom), 77.9 (<u>CH</u>OH), 55.2 (OCH₃), 53.2 (<u>CH</u>CHOH), 45.1(<u>CH₂</u>iPr), 36.5 (<u>CH₂</u>CH=), 30.2 (<u>CH</u>(CH₃)₂), 22.3 ((CH₃)₂).

2-(4-Chlorophenyl)-1-(4-isobutylphenyl)pent-4-en-1-ol (II-Id)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (0.487 g, 1.48 mmol, 68%, dr 96 :04).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 6.93-7.37 (m, 8H, H_{arom}), 5.42-5.57 (m, 1H, CH=),4.83-4.90 (m, 2H, CH_AH_B=),4.76 (dd, J = 7.5, 3.0 Hz, 1H, CHOH), 2.88-3.00 (m, 1H, CHCH₂CH=),2.44-2.52 (m, 2H, CH_AH_BCH, OH), 2.26-2.38 (m, 2H, CH_AH_BCH=, CH_AH_BCH), 1.91-1.82 (m, 1H, CH_AH_BCH=),1.72-1.82 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.90 (d, J = 7.5 Hz, 6H, (CH₃)₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 141.4 (C_{arom}), 135.9 (CH=), 130.3 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 116.5 (CH₂=), 77.5 (CHOH), 53.2 (<u>CH</u>CHOH), 45.1 (CH₂=), 36.4 (<u>CH₂</u>CH=), 30.2 (CH(CH₃)₂), 22.3 ((CH₃)₂).

1,2-bis(4-Chlorophenyl)pent-4-en-1-ol (II-le)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (0.102 g, 0.33 mmol, 49%, dr 91 :09), eluent AcOEt :PE 20 :80, Rf : 0.16.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.01-7.31 (m, 8H, H_{arom}), 5.52 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, CH=), 4.87-4.93 (m, 2H, CH₂=),4.80 (dd, *J* = 6.8, 3.2 Hz, 1H, <u>CH</u>OH), 2.89 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, <u>CH</u>CH₂), 2.29-2.37 (m, 2H, <u>CH₂CH).</u>

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 140.8 (C_{arom}), 138.4 (C_{arom}), 135.6 (CH=), 130.3 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.0 (_{arom}), 116.8 (CH₂=), 77.2 (<u>CH</u>OH), 53.1 (<u>C</u>HCH=), 36.3 (<u>C</u>H₂CH=).

2-Benzyl-1-phenylpent-4-en-1-ol (II-If)



Obtained according to Procedure I and isolated as a colorless oil (0.630 g, 1.75 mmol, 81%, dr 67 :33).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.14 (m, 10H, H_{arom}), 5.94-5.67 (m, 1H, CH=),5.12-5.05 (m, 1H, CH_AH_B=),5.07-5.01 (m, 1H, CH_AH_B=),4.81 (br s, 0.3H, CHOH), 4.71 (br s, 0.7H, CHOH), 2.81 (dd, *J* = 13.8, 3.9 Hz, 0.3H, CH_AH_BPh), 2.70 (dd, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 0.7H, CH_AH_BPh), 2.66-2.62 (dd, *J* = 13.6, 8.3 Hz, 0.3H, CH_AH_BPh), 2.58 (dd, *J* = 13.7, 7.3 Hz, 0.7H, CH_AH_BPh), 2.26-1.91 (m, 3H, CHCH₂CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.7 (C_{arom}), 138.8 (C_{arom}), 136.7 (CH=), 129.3 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 116.3 (CH₂=), 74.7 (CHOH), 50.9 (CHBn), 41.7 (CH₂Ph), 36.8 (<u>C</u>H₂CH=).

2-Phenyl-1-(thiophen-2-yl)pent-4-en-1-ol (II-Ig)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (0.42 g, 1.72mmol, 86%, dr 92 :08), eluent PE:AE 100:00 \rightarrow 90:10, rf: 0.45.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.39-7.31 (m, 2H, H_{arom}), 7.30-7.24 (m, 4H, H_{arom}), 6.97 (d, J = 3.1 Hz, 2H, H_{arom}), 5.54 (dddd, J = 15.2, 10.1, 7.9, 6.1 Hz, 1H, CH=), 5.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CHOH), 4.93-4.84 (m, 2H, CH₂=), 3.01 (q, J = 7.6 Hz, 1H, C<u>H</u>CHOH), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H, C<u>H₂</u>CH=), 1.99 (br s, 1H, OH). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) major dia δ 146.2 (C_{arom}), 140.2 (C_{arom}), 135.9 (CH=), 128.9 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 125.1 (C_{arom}), 125.0 (C_{arom}), 116.4 (CH₂=), 73.8 (COH), 54.5 (<u>C</u>HCHOH), 36.6 (CH₂CH=).

General procedure J for the synthesis of tertiary alcohols



To a solution of alkyne (3 mmol) in THF (10 mL) was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2.4M in hexanes, 1.25 mL, 3 mmol) at -78°C. The resulting solution was stirred for 1 h at -78°C, then, a solution of ketone (0.63 g, 2.5 mmol) in THF (3 mL) was added dropwise. The stirring was continued overnight at room temperature. A saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 15 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/Et₂O to give the corresponding alcohol.

4-Benzyl-1,3-diphenylhept-6-en-1-yn-3-ol (II-Ja)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (0.76 g, 2.16 mmol, 86%, dr 86:14), eluent Et_2O :PE 05 :95, Rf : 0.66.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.97-7.00 (m, 15H, H_{arom}), 5.86 (dddd, *J* = 16.9, 10.2, 7.9, 6.6 Hz, 0.9H, CH=), 5.75-5.65 (m, 0.1H, CH=), 5.04 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 0.9H, CH_AH_B=), 4.97 (dd, *J* = 10.1, 1.9 Hz, 0.9H, CH_AH_B=), 4.94-4.88 (m, 0.2H CH₂=), 2.87-2.80 (m, 1H, CH_AH_BPh), 2.65-2.51 (m, 2H, CHCH_AH_B-Ph), 2.48-2.40 (m, 1H, CH_AH_BCH), 2.34-2.21 (m, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 143.5 (C_{arom}), 140.8 (C_{arom}), 138.7 (C_{arom}), 131.8 (CH=), 129.1 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 116.2 (CH₂=), 90.3 (C=), 87.8 (C=), 77.9 (C_q), 52.7 (<u>CH</u>CH₂Ph), 37.0 (<u>CH₂Ph</u>), 34.8 (<u>CH₂CH=</u>).

4-(2-(Benzyloxy)ethyl)-3-(naphthalen-1-yl)-1-phenylhept-6-en-1-yn-3-ol (II-Jb)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (0.69 g, 1.55 mmol, 77%, dr 51 :49), eluent PE:Et₂O 100:00 \rightarrow 80:20, Rf: 0.54.

¹**H NMR (500 MHz, CDCI₃) \delta** 8.86-8.78 (m, 1H, H_{arom}), 8.08 (dd, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.88 (dd, *J* = 5.6, 4.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.55-7.42 (m, 5H, H_{arom}), 7.37-7.27 (m, 8H, H_{arom}), 5.69-5.57 (m, 1H, CH=), 5.02-4.83 (m, 2H, CH₂=), 4.66 (br s, 1H, OH), 4.52 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 4.46 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 3.65-3.55 (m, 1H, CH_AH_BOBn), 3.56-3.47 (m, 1H, CH_AH_BOBn), 2.94-2.78 (m, 1H, CHCOH), 2.42-1.79 (m, 4H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.3 (C_{arom}), 137.8 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 134.9 (CH=), 131.6 (C_{arom}), 130.2 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 125.3 (C_{arom}), 125.2 (C_{arom}), 124.6 (C_{arom}), 122.9 (C_{arom}), 116.5 (CH₂=), 116.0 (CH₂=), 92.5 (C=), 91.7 (C=), 88.0 (C=), 87.7 (C=), 78.3 (C-OH), 77.3 (COH), 72.9 (CH₂OBn), 72.7 (CH₂OBn), 69.0 (CH₂Ph), 65.9 (CH₂Ph), 45.8 (CH), 44.60 (CH), 36.4 (CH₂), 32.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.2 (CH₂). HRMS-ESI m/z [M+Na]⁺ calcd for C₃₂H₃₀O₂Na: 469.2143; found: 469.2148.

(4R)-9-(Benzyloxy)-4-(3-(benzyloxy)propyl)-5-(4-methoxyphenyl)non-1-en-6-yn-5-ol (II-Jc)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (0.702g, 1.53mmol, 92%, dr 64 :36), eluent PE:AE 100:00 \rightarrow 80:20, Rf: 0.49, [α]_D : - 9° (c 1, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.37-7.27 (m, 10H, H_{arom}), 6.87-6.80 (m, 2H, H_{arom}), 5.91 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 0.4H, CH=), 5.67 (dddd, *J* = 17.1, 10.1, 8.2, 6.0 Hz, 0.6H, CH=), 5.06 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 0.4H, C<u>H_A</u>CH_B=), 4.98 (ddt, *J* = 10.1, 2.3, 1.2 Hz, 0.4H, CH_AC<u>H_B</u>=), 4.94-4.90 (m, 0.6H, C<u>H_A</u>CH_B=), 4.90-4.86 (m, 0.6H, CH_AC<u>H_B</u>=), 4.56 (s, 2H, CH₂Ph), 4.47 (s, 1.2H, CH₂Ph), 4.37 (s, 0.8H, CH₂Ph), 3.80 (s, 1.8H, OCH₃), 3.79 (s, 1.2H, OCH₃), 3.65 (td, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.43 (td, *J* = 6.5, 1.7 Hz, 1.2H, CH₂OBn), 3.33-3.21 (m, 0.8H, CH₂OBn), 2.63 (td, *J* = 6.9, 4.7 Hz, 2H, CH₂CE], 2.19-2.11 (m, 1H, C<u>H_A</u>CH_BCH=), 1.92-1.83 (m, 1H, C<u>H</u>COH), 1.81-1.73 (m, 1H, CH_AC<u>H_B</u>CH=), 1.70-1.30 (m, 4H, C<u>H₂CH₂CH₂OBn).</u>

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.0 (C_{arom}), 158.9 (C_{arom}), 138.8 (C_{arom}), 138.6 (C_{arom}), 138.1 (CH=), 137.7 (CH=), 136.65 (C_{arom}), 136.4 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.35 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.55 (C_{arom}), 127.53 (C_{arom}), 127.47 (C_{arom}), 127.45 (C_{arom}), 127.42 (C_{arom}), 115.7 (CH₂=), 115.6 (CH₂=), 113.25 (C_{arom}), 113.2 (C_{arom}), 84.4 (C=), 84.2 (C=), 83.1 (C=), 82.8 (C=), 76.8 (COH), 76.5 (COH), 73.0 (CH₂Ph), 72.7 (CH₂Ph), 72.6 (CH₂Ph), 70.7 (CH₂OBn), 70.5 (CH₂OBn), 68.6 (CH₂OBn), 55.3 (OCH₃), 55.25 (OCH₃), 50.0 (<u>C</u>HCOH), 35.6 (CH₂), 35.4 (CH₂), 28.5 (CH₂), 27.9 (CH₂), 26.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 20.3 (CH₂).

4-(3-(Benzyloxy)propyl)-5-(phenylethynyl)non-1-en-5-ol (II-Jd)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (0.185g, 0.46mmol, 63%, dr 60 :40), eluent PE:AE 100:00 \rightarrow 90:10, Rf: 0.70, [α]_D : - 2° (c 1, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.27 (m, 10H, H_{arom}), 6.05-5.88 (m, 1H, CH=), 5.12 (dd, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.03 (dd, J = 10.0, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.51 (d, J = 1.6 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.49 (td, J = 6.4, 4.5 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.58 (dddt, J = 13.7, 6.8, 5.2, 1.5 Hz, 0.4H, CH_AH_BCH=), 2.50 (dddt, J = 13.9, 6.0, 3.9, 1.7 Hz, 0.6H, CH_AH_BCH=), 2.39-2.18 (m, 2H, CHCH_AH_BCH=), 1.93-1.44 (m, 8H, CH₂CH₂), 1.39 (sext, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₃), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.7 (CH=), 137.9 (CH=), 131.6 (C_{arom}), 131.5 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.25 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.20 (C_{arom}), 127.65 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 116.1 (CH₂=), 115.8 (CH₂=), 92.0 (C=), 91.8 (C=), 85.1 (C=), 85.1 (C=), 75.2 (C-OH), 75.0 (C-OH), 72.8 (CH₂Ph), 70.6 (CH₂OBn), 47.6 (<u>CH</u>COH), 47.3 (<u>CH</u>COH), 39.4 (CH₂), 39.3 (CH₂), 35.2 (CH₂), 35.0 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 26.9 (CH₂), 26.3 (CH₂), 25.8 (CH₂), 22.9 (CH₃), 14.1 (CH₃).

4-(3-(Benzyloxy)propyl)-3-(4-fluorophenyl)-1-(p-tolyl)hept-6-en-1-yn-3-ol (II-Je)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (0.701 g, 1.59 mmol, 86%, dr : 61 :39), eluent PE:AE 100:00 \rightarrow 80:20, Rf: 0.75.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ δ 7.67-7.60 (m, 2 H, H_{arom}), 7.41-7.23 (m, 7H, H_{arom}), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{arom}), 7.07-6.98 (m, 2H, H_{arom}), 5.94 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 0.4H, CH=), 5.72 (dddd, *J* = 16.4, 10.1, 8.2, 5.9 Hz, 0.6H, CH=), 5.10 (dd, *J* = 16.8, 1.6 Hz, 0.4H, CH_ACH_B=), 5.01 (dd, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 0.4H, CH_ACH_B=), 4.98 (d, *J* = 17.5 Hz, 0.6H, CH_ACH_B=), 4.93 (d, *J* = 10.0Hz, 0.6H, CH_ACH_B=), 4.48 (s, 1.2H, CH₂Ph), 4.40 (s, 0.8H, CH₂Ph), 3.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 1.2H, CH₂OBn), 3.35-3.27 (m, 0.8H, CH₂OBn), 2.83 (br s, 0.6H, OH), 2.73 (br s, 0.4H, OH), 2.68-2.59 (m, 0.4H, CH_AH_BCH=), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.29-2.18 (m, 1H, CHCOH), 2.15-2.09 (m, 0.6H, CH_AH_BCH=), 1.99-1.91 (m,1H, CH_AH_BCH=), 1.89-1.75 (m, 1H, CH₂CH₂), 1.71-1.29 (m, 3H, CH₂CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.2 (C_{arom}), 161.3 (C_{arom}), 139.9 (C_{arom}), 139.7 (C_{arom}), 138.8 (CH=), 138.7 (CH=), 138.5 (C_{arom}), 138.4 (C_{arom}), 137.2 (C_{arom}), 131.6 (C_{Carom}), 131.5 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.7 (C_{Carom}), 127.6 (C_{Carom}), 127.5 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 119.4 (C_{arom}), 119.3 (C_{arom}), 116.1 CH₂=), 116.0 (CH₂=), 114.89 (C_{arom}), 114.8 (C_{arom}), 114.7 (C_{arom}), 114.6 (C_{arom}), 89.9 (C≡), 89.6 (C≡), 87.6 (C≡), 87.3 (C≡), 77.2 (COH), 77.1 (COH), 72.8 (CH₂Ph), 72.6 (CH₂Ph), 70.6 (CH₂OBn), 70.4 (CH₂OBn), 50.3 (CHCOH), 35.5 (CH₂), 35.3 (CH₂), 28.4 (CH₂), 27.8 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.0 (CH₂), 21.5 (CH₃).

¹⁹**F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ** -115.05 (ddd, *J* = 14.0, 8.6, 5.3 Hz, 0.4F), -115.25 (ddd, *J* = 14.1, 8.7, 5.3 Hz, 0.6F).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₀H₃₁O₂FNa: 465.2206; found: 465.2206.

5-Benzyl-9-(benzyloxy)-4-phenylnon-1-en-6-yn-5-ol (II-Jf)

HO Ph Ρh OBn

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (0.220g, 0.54mmol, 64%), eluent PE:Et₂O 100:00 \rightarrow 90 :10, rf: 0.30.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.20 (m, 15H, H_{arom}), 5.55 (ddt, J = 17.0, 10.1, 6.6 Hz, 1H, CH=), 4.98-4.92 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.88-4.82 (m, 1H, C<u>H_A</u>H_B=), 4.55 (s, 2H, PhC<u>H₂</u>O), 3.56 (td, J = 7.0, 3.5 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.98 (d, J = 13.4 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BPh), 2.91-2.74 (m, 4H, C<u>H₂CH</u>-C-C<u>H_A</u>H_BPh), 2.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H, C<u>H₂CH₂OBn</u>).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 139.3 (C_{arom}), 138.0 (C_{arom}), 136.9 (C_{arom}), 136.5 (CH=), 131.0 (C_{arom}), 130.2 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 115.9 (CH₂=), 84.4 (C=), 83.0 (C=), 73.4 (C-OH), 73.0 (Ph<u>C</u>H₂O), 68.4 (CH₂OBn), 55.4 (CH₂Ph), 46.7 (<u>C</u>H-COH), 35.7 (<u>C</u>H₂-CH=), 20.1 (<u>C</u>H₂C=).

11-((Tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-5-(4-methoxyphenyl)-4-phenylundec-1-en-6-yn-5-ol (II-Jg)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (0.950, 1.62mmol, 78%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 90:10, rf: 0.28.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.64 (m, 4H, H_{arom}), 7.59-7.52 (m, 2H, H_{arom}), 7.49-7.22 (m, 12H, H_{arom}), 6.88-6.82 (m, 2H, H_{arom}), 5.40 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 4.81 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.75 (ddt, *J* = 10.1, 2.1, 1.2 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂OSi), 3.03 (dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1H, CHPh), 2.67-2.56 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.42-2.29 (m, 3H, CH₂C=, CH_AH_BCH=), 2.20 (br s, 1H, OH), 1.80-1.65 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂OSi), 1.08 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.1 (C_{arom}), 138.6 (C_{arom}), 136.6 (CH=), 135.8 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 133.9 (C_{arom}), 130.4 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 115.8 (CH₂=), 113.1 (C_{arom}), 89.0 (C=), 81.3 (C=), 75.8 (C-OH), 63.3 (CH₂OSi), 58.5 (OCH₃), 55.3 (CHPh), 34.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 26.9 ((CH₃)₃), 25.2 (CH₂), 19.2 (<u>C</u>(CH₃)₃), 18.7 (CH₂).

4-Phenyl-3-(thiophen-2-yl)-1-(trimethylsilyl)hept-6-en-1-yn-3-ol (II-Jh)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a yellow oil (0.970, 2.74mmol, 80%, dr 93 :07), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 90:10, rf: 0.70.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.42-7.39 (m, 2H, H_{arom}), 7.36-7.27 (m, 4H, H_{arom}), 7.22 (dt, *J* = 3.5, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 6.96 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H_{arom}), 5.45 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.8 Hz, 1H, CH=), 4.90-4.83 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.79 (dd, *J* = 10.1, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.14 (dd, *J* = 11.9, 3.6 Hz, 1H, CHPh), 2.75-2.64 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.45-2.36 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 0.26 (s, 9H, (CH₃)₃CSi).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) major dia δ 147.6 (C_{arom}), 138.0 (C_{arom}), 136.2 (CH=), 130.4 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 116.1 (CH₂=), 105.1 (C=), 92.8(C=), 74.0(C-OH), 58.9 (CHPh), 35.1(CH₂), -0.25 (CH₃).

(4S)-11-((Tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)-5-(4-methoxyphenyl)-4-phenylundec-1-en-6-yn-5-ol (II-Ji)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (1.502g, 2.56mmol, 91%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 90:10, Rf: 0.28. [α]_D= - 3° (c 1, CH₂Cl₂).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.69 (dt, J = 7.2, 2.2 Hz, 4H, H_{arom}), 7.59-7.50 (m, 2H, H_{arom}), 7.47-7.27 (m, 11H, H_{arom}), 6.90-6.83 (m, 2H, H_{arom}), 5.41 (ddt, J = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 4.85-4.78 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.75 (dd, J = 10.0, 2.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.74-3.68 (m, 2H, CH₂OSi), 3.04 (dd, J = 12.0, 3.5 Hz, 1H, CHPh), 2.68-2.56 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.39-2.30 (m, 3H, CH₂C=, CH_AH_BCH=), 2.23-2.18 (m, 1H, OH), 1.77-1.70(m, 4H, CH₂CH₂CH₂OSi), 1.08 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.1 (C_{arom}), 138.6 (C_{arom}), 136.6 (CH=), 135.8 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 133.9 (C_{arom}), 130.4 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 115.8 (CH₂=), 113.1 (C_{arom}), 89.0 (C=), 81.3 (C=), 75.8 (COH), 63.3 (CH₂OSi), 58.5 (OCH₃), 55.3 (CHPh), 34.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 26.9 ((CH₃)₃), 25.2 (CH₂), 19.2 (C(<u>C</u>H₃)₃), 18.7 (CH₂).

3-(4-Methoxyphenyl)-4-phenyl-1-(thiophen-2-yl)hept-6-en-1-yn-3-ol (II-Jj)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a yellow oil (0.97 g, 2.58 mmol, 90%, dr : 83 :17), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 90 :10, rf: 0.55.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.62-7.57 (m, 2H, H_{arom}), 7.42-7.26 (m, 7H, H_{arom}), 7.02 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H, H_{arom}), 6.93-6.87 (m, 2H, H_{arom}), 5.43 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 4.84 (dd, *J* = 17.1, 1.8 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B=), 4.80-4.74 (m, 1H, CH_A<u>H_B</u>=), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.15 (dd, *J* = 12.0, 3.7 Hz, 1H, CHPh), 2.74-2.61 (m, 1H, C<u>H_A</u>H_BCH=), 2.39-2.26 (m, 1H, CH_A<u>H_B</u>CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (C_{arom}), 138.2 (C_{arom}), 136.3 (CH=), 134.8 (C_{arom}), 132. 2 (C_{arom}), 130.4 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 122.4 (C_{arom}), 116.1 (CH₂=), 113.3 (C_{arom}), 94.0 (C=), 81.8 (C_qOH), 76.5 (C=), 58.7 (OCH₃), 55.3 (CHPh), 34.6 (CH₂).

1-(Benzyloxy)-5-phenyl-4-(thiophen-2-yl)oct-7-en-2-yn-4-ol (II-Jk)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a yellow oil (0.25 g, 0.64 mmol, 62%, dr 92 :08), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 90 :10, rf: 0.15.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.43-7.28 (m, 11H, H_{arom}), 7.22 (dd, *J* = 3.6, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 6.97 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H, H_{arom}), 5.47 (ddt, *J* = 17.0, 10.3, 6.8 Hz, 1H, CH=), 4.88 (dt, *J* = 17.2, 1.9 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.84-4.79 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.66 (s, 2H, CH₂Ph), 4.34 (s, 2H, CH₂OBn), 3.20 (dd, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 1H, CHPh), 2.79-2.69 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.63 (br s, 1H), 2.56-2.45 (m, 1H, CH_AH_B-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) major dia δ 147.8 (C_{arom}), 138.0 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 136.0 (C_{arom}), 130.3 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.6 (_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 125.8 (C_{arom}), 125.5 (C_{arom}), 116.3 (C_{arom}), 86.8 (C_qC=), 83.9 (C_qOH), 73.8 (CH₂C=), 71.7 (CH₂-Ph), 58.9 (CH₂OBn), 57.4 (CH), 35.0 (<u>C</u>H₂CH=).

1-(Benzyloxy)-5-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-phenyloct-7-en-2-yn-4-ol (II-JI)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (1.703g, 3.78mmol, 64%, dr 67 :33), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 90 :10, rf: 0.65.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.58 (m, 2H), 7.43-7.27 (m, 8H), 5.84 (br s, 0.3H, OH), 5.66-5.51 (m, 1H, CH=), 5.24 (br l, 0.7H, OH), 5.01-4.91 (m, 2H, CH₂=), 4.67 (s, 0.6H, OCH₂Ph), 4.60 (s, 1.4H, OCH₂Ph), 4.52 (ddd, *J* = 9.9, 2.6, 1.2 Hz, 0.7H, CH_AH_BOSi), 4.36 (s, 0.6H, CH₂OBn), 4.27 (s, 1.4H, CH₂OBn), 3.94 (dd, *J* = 10.4, 7.3 Hz, 0.3H, CH_AH_BOSi), 3.85 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 0.7H, CH_AH_BOSi), 3.73 (dd, *J* = 10.4, 3.1 Hz, 0.3H, CH_AH_BOSi), 2.32-1.89 (m, 3H, CHCH₂CH=), 0.97 (s, 6H, Si(CH₃)₃), 0.95 (s, 3H, Si(CH₃)₃), 0.15 (s, 2H, SiCH₃), 0.13 (s, 2H, SiCH₃), 0.11 (s, 1H, SiCH₃), 0.09 (s, 1H, SiCH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C_{arom}), 143.1 (C_{arom}), 137.5 (C_{arom}), 137.5 (C_{arom}), 136.8 (CH=), 136.3 (CH=), 128.4 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 116.7 (CH₂=), 116.6 (CH₂=), 90.5 (C_qC≡), 87.7 (C_qC≡), 82.7 (CH₂C≡), 80.8 (CH₂C≡), 77.7 (C_qOH), 75.6 (C_qOH), 71.5 (OCH₂Ph), 71.5 (OCH₂Ph), 64.5 (CH₂OBn), 63.2 (CH₂OBn), 57.5, 49.9, 49.3, 31.9 (CH₂CH=), 28.7 (CH₂CH=), 25.8 ((CH₃)₃), 25.8 ((CH₃)₃), 18.1 (SiC_q), 18.0 (SiC_q), -5.6 (SiCH₃), -5.6 (SiCH₃), -5.7 (SiCH₃).

(4R)-4-Benzyl-11-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-5-(4-methoxyphenyl)undec-1-en-6-yn-5-ol (II-Jm)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a yellow oil (735 mg, 1.19 mmol, 99%, dr : 83 :17), eluent PE :AE 100 :00 \rightarrow 90 :10, Rf : 0.30.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.72-7.53 (m, 6H, H_{arom}), 7.48-7.34 (m, 6H, H_{arom}), 7.22-7.08 (m, 3H, H_{arom}), 6.98-6.96 (m, 2H, H_{arom}), 6.91-6.81 (m, 2H, H_{arom}), 5.79 (dddd, *J* = 16.7, 10.0, 7.8, 6.4 Hz, 1H, CH=), 4.97 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B=), 4.90 (ddt, *J* = 10.1, 2.3, 1.2 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (br t, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.66 (dd, *J* = 13.8, 3.3 Hz, 1H, PhC<u>H_A</u>H_B-CH), 2.59, (sl, 1H, OH), 2.54-2.13 (m, 6H, C<u>H</u>₂C<u>H</u>, C<u>H</u>₂-C≡, CH_AC<u>H</u>_B-Ph), 1.81-1.67 (m, 4H, C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂CH₂OSi), 1.06 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) major dia δ 159.2 (C_{arom}), 141.2 (C_{arom}), 139.2 (C_{arom}), 136.5 (CH=), 135.7 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 115.8 (CH₂=), 113.5 (C_{arom}), 88.3 (CqC≡), 81.7 (CH₂-<u>C</u>≡), 77.3 (CqOH), 63.5 (CH₂OSi), 55.4 (OCH₃), 52.8 (<u>C</u>HCOH), 37.3 (CH₂), 35.1 (CH₂), 32.0 (CH₂), 27.0 ((CH₃)₃), 25.5 (CH₂), 19.3 (CqSi), 18.8 (CH₂).

9-(Benzyloxy)-5-(4-methoxyphenyl)-4-phenylnon-1-en-6-yn-5-ol (II-Jn)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (0.952 g, 2.23 mmol, 94%, dr 92 :08), eluent PE:Et₂O 100:00 \rightarrow 90:10, Rf: 0.42.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.65-7.48 (m, 2H, H_{arom}), 7.46-7.21 (m, 10H, H_{arom}), 6.90-6.81 (m, 2H, H_{arom}), 5.41 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.8 Hz, 1H, CH=), 4.81 (dq, *J* = 17.0, 1.7 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.76 (ddd, *J* = 10.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H, C<u>H</u>_AH_B=), 4.61 (s, 2H, PhCH₂O), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (td, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.06 (dd, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1H, CHPh), 2.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, C<u>H₂</u>CH₂OBn), 2.65-2.59 (m, 1, CH_A<u>H</u>_BCH=), 2.40-2.26 (m, 2H, OH, C<u>H</u>_AH_BCH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) major dia δ 159.2 (C_{arom}), 138.6 (C_{arom}), 138.1 (C_{arom}), 136.6 (CH=), 135.7 (C_{arom}), 130.5 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.9 (C_{Arom}), 115.9 (CH₂=), 113.2 (C_{arom}), 85.9 (C_qOH), 82.3 (CH₂-C=), 75.9 (C_qC=), 73.1 (OCH₂Ph), 68.5 (CH₂OBn), 58.6 (OCH₃), 55.3 (CHPh), 34.8 (<u>C</u>H₂CH=), 20.4 (=C<u>C</u>H₂).

3-Benzyl-1,4-diphenylhept-6-en-1-yn-3-ol (II-Jo)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (0.365 g, 1.04 mmol, 53%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 50 :50, rf: 0.61.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.26 (m, 15H, H_{arom}), 5.61 (dddd, *J* = 18.4, 10.4, 7.5, 6.4 Hz, 1H, CH=), 5.07-4.93 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.92-4.84 (m, 1H, CH_AH_B=), 3.12- 2.80 (m, 5H, CH₂CH, CH₂Ph). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 139.3 (C_{arom}), 136.9 (C_{arom}), 136.4 (CH=), 131.6 (C_{arom}), 131.6 (C_{arom}), 131.1 (C_{arom}), 130.4 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 122.8 (C_{arom}), 116.2 (CH₂=), 91.2 (C_q-<u>C</u>=), 87.2 (Ph-C=), 73.9 (C_qOH), 55.7 (CHPh), 46.7 (CH₂Ph), 35.9 (<u>C</u>H₂CH=).

1,4-Diphenyl-3-(pyridin-2-yl)hept-6-en-1-yn-3-ol (II-Jp)

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (0.437g, 1.29mmol, 72%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 50 :50, rf: 0.33.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (dt, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.72-7.61 (m, 2H, H_{arom}), 7.50 (dd, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 2H, H_{arom}), 7.33 (dd, *J* = 5.1, 2.0 Hz, 3H, H_{arom}), 7.16-7.01 (m, 6H, H_{arom}), 5.66-5.56 (m, 1H, CH=), 5.29 (br s, 1H, OH), 5.03-4.95 (dd, *J* = 17.0, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.86 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.33 (dd, *J* = 11.8, 3.5 Hz, 1H, CHCOH), 3.20-3.11 (m, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.96-2.84 (m, 1H, CH_AH_B-CH=). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.6 (C_{arom}), 146.7 (C_{arom}), 138.0 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 136.7 (CH=), 131.8 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 122.6 (C_{arom}), 121.6 (C_{arom}), 116.0 (CH₂=), 91.2 (C=), 85.6 (C=), 74.8 (COH), 57.9 (CHPh), 34.9 (CH₂CH=).

General procedure K for the synthesis of methylated ethers.



NaH (96 mg, 4 mmol) was added to a solution of secondary alcohol (2 mmol) in THF (2 mL). The resulting solution was stirred for 15 min at room temperature, then iodomethane (0.38 mL, 6 mmol) was added. The stirring was continued for 2 h at room temperature, then water (5 mL) and Et₂O (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AcOEt to give the corresponding product.

Tert-Butyl((2-(methoxy(phenyl)methyl)pent-4-en-1-yl)oxy)dimethylsilane (II-10d)

OMe Ph OTBDMS

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil colorless oil (1.624g, 5.13mmol, 82%, dr 60 :40).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.05 (m, 5H, H_{arom}), 5.86-5.56 (m, 1H, CH=), 5.12-4.85 (m, 2H, CH₂=), 4.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.6H, C<u>H</u>OCH₃), 4.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.4H, C<u>H</u>OCH₃), 3.89-3.73 (m, 0.4H, C<u>H_AH_BOSi</u>), 3.59-3.46 (m, 1H, C<u>H_AH_BOSi</u>), 3.26-3.22 (m, 0.6H, CH_A<u>H_BOSi</u>), 3.22 (s, 1.8H, OCH₃), 3.19 (s, 1.2H, OCH₃), 2.48-1.63 (m, 3H, C<u>HCH₂</u>CH=), 0.93 (s, 3.6H, (CH₃)₃CSi), 0.92 (s, 5.4H, (CH₃)₃CSi), 0.07 (s, 1.2H, CH₃Si), 0.05 (s, 1.2H, CH₃Si), -0.00 (s, 1.8H, CH₃Si), -0.02(s, 1.8H, CH₃Si).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 141.2 (C_{arom}), 140.6 (C_{arom}), 137.7 (CH=), 137.2 (CH=), 128.2 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 116.1 (CH₂=), 116.0 (CH₂=), 83.5 (<u>C</u>HOCH₃), 83.2 (<u>C</u>HOCH₃), 61.3 (CH₂OSi), 60.6 (CH₂OSi), 57.2 (OCH₃), 56.9 (OCH₃), 47.8 (<u>C</u>HCHOCH₃), 47.0 (<u>C</u>HCHOCH₃), 31.5 (<u>C</u>H₂CH=), 30.9 (<u>C</u>H₂CH=), 26.0 ((CH₃)₃), 18.4 (<u>C</u>_q(CH₃)₃)), 18.3 (<u>C</u>_q(CH₃)₃)), -5.3 (CH₃Si), -5.4 (CH₃Si).

HRMS-ASAP *m*/*z* [M-OMe]⁺ calcd for C₁₈H₂₉O: 289.1988; found: 289.1989.

Tert-Butyl({2-[methoxy(thiophen-2-yl)methyl]pent-4-en-1-yl}oxy)diphenylsilane (II-8a)

OMe OTBDPS

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (1.263 g, 2.81 mmol, 70%, rd 54 :46), eluent AcOEt :PE 2 :98, Rf : 0.40.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.89-7.74 (m, 13H, H_{arom}), 5.60-5.73 (m, 1H, <u>CH</u>=CH₂), 5.21-5.18 (m, 1H, <u>CH</u>OH), 4.94 (m, 0.6H, CH=CH_AH_B), 4.95-4.99 (m, 0.4H, CH_AH_B=), 4.90-4.96 (m, 1H, <u>CH_AH_B=</u>), 4.62 (d, J = 7.3 Hz, 0.4H, <u>CH</u>OMe), 4.58 (d, J = 8.3 Hz, 0.6H, <u>CH</u>OCH₃), 4.00-4.04 (m, 0.4H, CH_AH_BOSi), 3.67-3.71 (m, 0.6H, CH_AH_BOSi), 3.61-3.65 (m, 0.4H, <u>CH_A</u>H_BOSi), 3.47-3.51 (m, 0.6H, <u>CH_A</u>H_BOSi), 3.28 (s, 1.4H, OCH₃), 3.22 (s, 1.6H, OCH₃), 2.48-2.56 (0.4H, CH_AH_B-CH=), 2.26-2.35 (m, 0.4H, <u>CH_A</u>H_B-CH=), 2.25-2.34 (m, 0.6H, <u>CH_AH_BCH=)</u>, 2.09-2.16 (m, 1H, <u>CH</u>-CHOCH₃), 1.89-2.05 (m, 0.6H, <u>CH_AH_BCH=)</u>, 1.11 (s, 4.9H, <u>(CH₃)₃CSi)</u>, 1.09 (s, 4.1H, (<u>CH₃)₃CSi</u>).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 144.6 (C_{arom}), 136.7 (<u>CH</u>=CH₂), 135.8 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 135.5 (C_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 133.8 (Carom), 133.7 (C_{arom}), 133.6 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 125.9 (C_{arom}), 125.1 (C_{arom}), 124.8 (C_{arom}), 116.2 (CH₂=), 79.0 (<u>CH</u>-OMe), 61.2 (CH₂-OSi), 56.6 (OMe), 47.6 (<u>CH</u>-CHOMe), 31.0 (<u>CH</u>₂-CH=), 26.9 ((CH₃)₃-Si) ; minor dia δ 144.8 (C_{arom}), 137.0 (<u>CH</u>=CH₂), 135.8 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 125.1 (C_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 133.7 (C_{arom}), 133.6 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 126.1 (CH₂=), 79.3 (<u>CH</u>OCH₃), 62.2 (CH₂OSi), 57.1 (OCH₃), 48.4 (<u>CH</u>CHOCH₃), 31.5 (<u>CH₂</u>CH=), 26.0 ((CH₃)₃Si).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₇H₃₄O₂SSiNa: 473.1946; found: 473.1956.

Tert-Butyl((2-(1-methoxy-2-methylpropyl)pent-4-en-1-yl)oxy)diphenylsilane (II-8b)

OMe OTBDPS

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (1.841g, 4.49mmol, 80%, dr 50 :50), eluent AcOEt :PE 2 :98 \rightarrow 5 :95, Rf : 0,35.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.72(m, 4H, H_{arom}), 7.48-7.31 (m, 6H, H_{arom}), 5.75 (ddt, *J* = 7.1, 10.2, 17.1 Hz, 0.5H, CH=CH₂), 5.64 (m, 0.5H, CH=CH₂), 5.04–4.97 (m, 1H, CH=CH₂), 4.91 (dq, *J*= 1.7, 17.0 Hz, 0.5H, CH=CH_{trans}H_{cis}), 4.87 (ddt, *J* = 10.1, 2.3, 1.1 Hz, 0.5H, CH=CH_{cis}H_{trans}), 3.80 (dd, *J* = 4.3, 10.2Hz, 0.5H, CH₄H₈OSi), 3.68 (dd, *J* = 6.8, 10.2 Hz, 0.5H, CH₄H₈OSi), 3.62 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH₄H₈OSi), 3.47 (s, 0.5H, CH₃O), 3.34 (s, 0.5H, CH₃O), 3.17 (dd, *J* = 4.4, 6.8 Hz, 0.5H, CHOCH₃), 2.91 (t, *J* = 5.6 Hz, 0.5H, CHOCH₃), 2.30-2.25 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.20-2.12 (m, 0.5H, CH₄H₈-CH=),2.00-1.90 (m, 0.5H, CH₄H₈CH=),1.84-1.72 (m, 2H, CH-CH₄H₈CH=), 1.08 (s, 4.5H, (CH₃)₃CSi), 1.07 (s, 4.5H, (CH₃)₃CSi), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.5H, CH₃-CH), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H, CH₃CH), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 1.5H, CH₃CH), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.5H, CH₃CH). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (CH=), 137.6 (CH=), 135.8 (Carom), 135.7 (Carom), 135.7 (Carom), 135.6 (Carom), 129.6 (Carom), 129.5 (Carom), 127.6 (Carom), 127.61 (Carom), 127.5 (Carom), 127.5 (Carom), 116.0 (CH₂=), 115.5 (CH₂=), 86.5 (CHOCH₃), 86.1 (CHOCH₃), 63.4 (CH₂OSi), 62.7(CH₂OSi), 61.5 (CH₃O), 61.1 (CH₃O), 43.6 (CHCHOCH₃), 43.0 (CHCHOCH₃), 33.0 (CH₂CH=), 30.7 (CH(CH₃)₃), 30.5 (CH(CH₃)₃), 30.3 (CH₂CH=), 27.1 ((CH₃)₃CSi), 27.0 ((CH₃)₃), 27.0 ((CH₃)₃CSi), 20.2 (CH₃CH), 20.0 (CH₃CH), 18.4 (CH₃CH), 17.8 (CH₃CH).





Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (672 mg, 1.43 mmol, 90%, dr 52 :48), eluent PE :Et₂O 95:05, Rf : 0,6.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.53 (m, 4H, Harom), 7.54-7.23 (m, 11H, Harom), 6.60-6.54 (d, J = 15.9 Hz, 0.5H, PhC<u>H</u>=), 6.60-6.54 (d, J = 16.0 Hz, 0.5H, PhC<u>H</u>=), 6.11-6.03 (m, 1H, PhCH=C<u>H</u>), 5.84-5.60 (m, 1H, CH=), 5.06-4.90 (m, 2H, CH₂=), 4.02-3.60 (m, 3H, C<u>H</u>OCH₃, C<u>H</u>₂OSi), 3.33 (s, 1.5H, OCH₃), 3.30 (s, 1.5H, OCH₃), 2.53-1.70 (m, 3H, C<u>HCH₂CH=)</u>, 1.09 (s, 4.5H, (CH₃)₃), 1.09 (s, 4.5H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 137.5 (C_{arom}), 137.3 (CH=), 136.8 (CH=), 135.9 (C_{arom}), 135.8 (C_{arom}), 134.0 (C_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 133.6 (C_{arom}), 133.1 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 128.9 (PhCH=), 128.7 (C_{arom}), 128.6 (PhCH=), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 116.2 (CH₂=), 116.1 (CH₂=), 82.6 5 (<u>C</u>HOCH₃), 82.4 (<u>C</u>HOCH₃), 62.6 (CH₂OSi), 62.1 (CH₂OSi), 56.8 (OCH₃), 56.5 (OCH₃), 46.4 (<u>C</u>HCHOCH₃), 45.9 (<u>C</u>HCHOCH₃), 31.6 (<u>C</u>H₂CH=), 31.4 (<u>C</u>H₂CH=), 27.1 ((CH₃)₃), 19.5 (<u>C</u>_q-(CH₃)₃)), 19.5 (<u>C</u>_q(CH₃)₃)). MS-IC m/z : 439 [M-OMe]⁺ (80%), [M-(HOMe)-Ph]⁺ (100%).

Tert-Butyl({(RS)-2-[(RS)-methoxy(phenyl)methyl]pent-4-en-1-yl}oxy)diphenylsilane (II-8d anti)

DTBDPS

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.535 g, 1.18 mmol, 49%), eluent AcOEt :PE 10 :90, Rf : 0.64.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.24-7.80 (m, 15H, H_{arom}), 5.59-5.69 (m, 1H, CH=), 4.93 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans}=CH), 4.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans}=CH), 4.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH-OCH₃), 3.64 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans}=CH), 4.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH-OCH₃), 3.64 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans}=CH), 4.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH-OCH₃), 3.64 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans}=CH), 4.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH-OCH₃), 3.64 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH_{cis}H_{trans}=CH), 4.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, CH-OCH₃), 3.64 (dd, *J* = 10.4 Hz, 1H, 1

6.0, 10.2 Hz, 1H, $CH_{A}H_{B}OSi$), 3.47 (dd, J = 4.5, 10.2Hz, 1H, $CH_{A}H_{B}-OSi$), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 2.36-2.45 (m, 1H, $CH_{C}CH_{2}CH_{2}$), 2.19-2.27 (m, 1H, $CH_{A}H_{B}CH_{2}$), 1.88-1.93 (m, 1H, $CH_{A}H_{B}CH_{2}$), 1.11 (s, 9H, (CH_{3})₃-C). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 140.7 (C_{arom}), 137.2 (C_{arom}), 135.6 (CH=), 135.4 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 129.35 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 115.7 (CH₂=), 82.9 (<u>C</u>HOCH₃), 62.3 (<u>C</u>H₂OSi), 57.0 (OCH₃), 47.8 (<u>C</u>HCH₂CH=), 30.3 (<u>C</u>H₂CH=), 29.6 ((CH₃)₃C), 26.8 ((<u>C</u>H₃)₃C). HRMS-ESI m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₉H₃₆O₂SiNa: 467.2382; found: 467.2385.

Tert-Butyl({(SR)-2-[(RS)-methoxy(phenyl)methyl]pent-4-en-1-yl}oxy)diphenylsilane (II-8d syn)

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.250 g, 0.56 mmol, 52%), eluent AcOEt :PE 10 :90, Rf : 0.62.

¹H NMR (500 MHz,CDCl₃) δ 7.67-7.77 (m, 4H, H_{arom}), 7.23-7.52 (m, 11H, H_{arom}), 5.51-5.75 (m, 1H, CH=), 4.90-4.97 (m, 2H, CH₂=), 4.32-4.37 (m, 1H, C<u>H</u>OCH₃), 4.00-4.05 (m, 1H, CH_AH_BOSi), 3.66-3.72 (m, 1H, C<u>H_A</u>H_BOSi), 3.18 (s, 3H, OCH₃), 2.04-2.12 (m, 1H, C<u>H</u>CH₂CH=),1.99-1.94 (m, 1H, C<u>H₂</u>CH=),1.13 (s, 9H, (C<u>H₃</u>)₃C).

(E)-((2-Allyl-3-methoxyoct-4-en-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane (II-10a)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.188 g, 0.55 mmol, 46%, dr 65:35), eluent Et₂O : PE, Rf : 0.73.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.86-5.69 (m, 1H, CH=), 5.65-5.54 (m, 1H, CH=), 5.33-5.20 (m, 1H, CH=), 5.05-4.91 (m, 2H, CH_AH_B=), 3.68 (dd, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 0.3H, CH_AH_B-OSi), 3.59 (dd, *J* = 9.8, 5.1 Hz, 0.7H, CH_AH_BOSi), 3.56-3.52 (m, 1.3H, CH_AH_BOSi, CHOCH₃), 3.51 (dd, *J* = 9.9, 5.1 Hz, 1H, CH_AH_B-OSi), 3.22 (s, 2H, OCH₃), 3.22 (s, 1H, OCH₃), 2.32-1.93 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.72-1.35 (m, 3H, CHCH₂CH=), 0.96-0.90 (m, 3H, CH₃), 0.89 (s, 3H, (CH₃)₃CSi), 0.89 (s, 6H, (CH₃)₃CSi), 0.03 (s, 1H, CH₃Si), 0.02 (s, 1H, CH₃Si), 0.02 (s, 2H, CH₃Si), 0.01 (s, 2H, CH₃Si).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 137.7 (CH=), 134.6 (CH=), 128.8 (CH=), 115.7 (CH₂=), 82.3 (<u>CH</u>OCH₃), 61.4 (<u>CH₂OSi</u>), 56.1 (OCH₃), 45.6 (<u>CH</u>-CH₂CH=), 34.4 (<u>CH₂CH=CH</u>), 31.2 (<u>CH₂CH=CH₂), 25.9 ((CH₃)₃), 22.5(<u>CH₂CH₃) 18.2 (CSi</u>), 13.6 (CH₃), -5.2 ((CH₃)₂Si).</u>

Tert-Butyl({2-[furan-3-yl(methoxy)methyl]pent-4-en-1-yl}oxy)dimethylsilane (II-10b)

OMe OTBDMS

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (1.596 g, 5.15 mmol, 98%, dr :65:35).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.37 (m, 1H, H_{arom}), 7.34 (s, 0.4H, H_{arom}), 7.33 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 0.6H, H_{arom}), 6.34 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 0.4H, H_{arom}), 6.32 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 0.6H, H_{arom}), 5.87-5.56 (m, 0.6H, CH_AH_B=), 5.05-5.00 (m, 1H, CH_AH_B=), 5.00-4.95 (m, 1H), 4.94 (dt, *J* = 6.3, 1.3 Hz, 0.4H, CH_AH_B=), 4.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.6H, CHOCH₃), 4.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.4H, CHOCH₃), 3.80 (dd, *J* = 9.8, 4.5 Hz, 0.4H, CH_AH_BOSi), 3.55 (dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 0.6H, CH_AH_BOSi), 3.54 (dd, *J* = 9.7, 4.5 Hz, 0.4H, CH_AH_BOSi), 3.33 (dd, *J* = 9.9, 4.6 Hz, 0.6H, CH_AH_BOSi), 3.20 (s, 1H, OCH₃), 3.22 (s, 2H, OCH₃), 2.44-2.31 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.06-1.69 (m, 2H, CHCH_AH_BCH=), 0.90 (s, 3H, (CH₃)₃CSi), 0.88 (s, 6H, (CH₃)₃CSi), 0.05 (s, 1H, CH₃Si), 0.03 (s, 1H, CH₃Si), -0.01 (s, 2H, CH₃Si), -0.03 (s, 2H, CH₃Si).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 143.2 (C_{arom}), 140.6 (C_{arom}), 137.4 (CH=), 124.6 (C_{arom}), 115.9 (CH₂=), 109.0 (C_{arom}), 75.9 (CHOCH₃), 61.2 (CH₂-OSi), 56.8 (OCH₃), 46.0 (CHCH₂CH=), 31.1 (CH₂CH=), 25.6 (CSi), 25.8(CH₃)₃CSi), -5.5 (CH₃)₂Si); minor dia δ 143.3 (C_{arom}), 140.9 (C_{arom}), 136.9 (CH=), 124.1 (C_{arom}), 116.0 (CH₂=), 109.0 (C_{arom}), 75.3 (CHOCH₃), 60.5 (CH₂OSi), 56.4 (OCH₃), 45.5 (CHCH₂CH=), 31.3 (CH₂CH=), 25.9 (CH₃)₃CSi), -5.6 (CH₃)₂Si).

Tert-Butyl({2-[(2,4-dichlorophenyl)(methoxy)methyl]pent-4-en-1-yl}oxy)dimethylsilane (II-10c)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.912g, 2.35 mmol, 90%, dr 80:20), eluent AcOEt :PE 20 :80, Rf : 0.72.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.40 (m, 2H, H_{arom}), 7.27-7.30 (m, 1H, H_{arom}), 5.69-5.76 (m, 0.2H, CH=),5.60-5.68 (m, 0.8H, CH=), 4.93-4.99 (m, 2H, CH₂=),4.88 (d, J = 4.0Hz, 0.8H, <u>CH</u>OMe), 4.72 (d, J = 6.7Hz, 0.2H, <u>CH</u>OMe), 3.81 (dd, J = 9.7, 5.1 Hz, 0.8H, CH₄<u>H</u>_BOSi), 3.64 (dd, J = 9.8, 2.7Hz, 0.2H, CH₄<u>H</u>_BOSi), 3.59 (dd, J = 9.8, 7.9Hz, 0.8H, <u>CH</u>₄H_BOSi), 3.55 (dd, J = 9.9, 4.7Hz, 0.2H, <u>CH</u>₄H_B-OSi), 3.22 (s, 2.4H, OCH₃), 3.16 (s, 0.4H, OCH₃), 2.28-2.34 (m, 0.2H, <u>CH</u>CH₂CH=),2.13-2.18 (m, 0.8H, <u>CH</u>CH₂CH=),1.94-2.07 (m, 1H, CH₄<u>H</u>_BCH=, 0.2H, <u>CH</u>₄H_BCH=),1.79-1.85 (m, 0.2H, <u>CH</u>₄H_BCH=),0.91 (s, 7.2H, (CH₃)₃C), 0.88 (s, 1.8H, (CH₃)₃C), 0.04 (s, 0.6, CH₃Si), 0.03 (s, 2.4, CH₃-Si), 0.02 (s, 2.4, CH₃Si), 0.00 (s, 0.6H, CH₃Si). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 137.6 (C_{arom}), 137.3(C_{arom}), 137.0 (CH=), 134.7 (C_{arom}), 133.9

 $(C_{arom}), 133.4 (C_{arom}), 133.2 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 127.3 (Carom), 126.9 (C_{arom}), 115.9 (CH₂=), 78.4 (<u>CH</u>OCH₃), 62.0 (<u>CH₂OSi</u>), 60.1, 57.4 (OCH₃), 45.0 (<u>CH</u>CH₂CH=), 29.6 (<u>CH₂CH=</u>), 25.9 (CH₃)₃), 18.2 (<u>C</u>-(CH₃)₃), -5.43(CH₃Si), -5.63(CH₃Si);$ **minor dia δ**137.6 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 136.8 (CH=), 134.7 (C_{arom}), 133.9 (C_{arom}), 133.4 (C_{arom}), 133.2 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 116.3 (CH₂=), 78.5 (<u>CH</u>OCH₃), 60.1 (<u>CH₂OSi</u>), 57.1 (OCH₃), 46.4 (<u>CH</u>CH₂CH=), 45.0 (<u>CH</u>CH₂CH=), 31.7 (<u>CH₂CH=</u>), 25.8 (CH₃)₃), -5.5 (CH₃Si), -5.6 (CH₃Si).

Tert-Butyl(((2S)-2-(methoxy(phenyl)methyl)pent-4-en-1-yl)oxy)dimethylsilane (II-10d)

OMe BDMS

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (389 mg, 1.22 mmol, 84 %, dr 75 :25), eluent PE :Et₂O 100 :00 \rightarrow 95 :05 Rf : 0.91. [α]_D : - 9.85° (c1, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.26 (m, 5H, H_{arom}), 5.80-5.60 (m, 1H, CH=), 5.05-4.94 (m, 0.6H, CH₂=), 4.97-4.88 (m, 1.4H, CH₂=), 4.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.3H, C<u>H</u>OCH₃), 4.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.7H, C<u>H</u>OCH₃), 3.82 (dd, *J* = 9.8, 4.4 Hz, 0.7H, C<u>H_A</u>H_BOSi), 3.55 (dd, *J* = 9.8, 3.9 Hz, 0.7H, CH_A<u>H</u>_BOSi), 3.50 (dd, *J* = 10.0, 5.4 Hz, 0.3H, C<u>H_A</u>H_BOSi), 3.22 (dd, *J* = 10.3, 4.0 Hz, 0.7H, CH_A<u>H</u>_BOSi), 3.21 (s, 0.9H, OCH₃), 3.18 (s, 2.1H, OCH₃), 2.45-2.32 (m, 0.3H, C<u>H</u>CHOCH₃), 2.18 (dt, *J* = 14.1, 9.0 Hz, 0.3H, CH_A<u>H</u>_BCH=), 1.98-1.72 (m, 2.4H, C<u>HCH₂</u>CH=), 0.92 (s, 6.3H, (CH₃)₃)), 0.91 (s, 2.7H, (CH₃)₃)), 0.05 (s, 2.1H, CH₃), 0.03 (s, 2.1H, CH₃), -0.01 (s, 0.9H, CH₃), -0.03 (s, 0.9H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.2 (C_{arom}), 140.6 (C_{arom}), 137.7 (CH=), 137.2 (CH=), 128.3 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 116.1 (CH₂=), 116.0 (CH₂=), 83.4 (<u>C</u>HOCH₃), 83.2 (<u>C</u>HOCH₃), 61.3 (CH₂OSi), 60.6 (CH₂OSi), 57.2 (OCH₃), 56.9 (OCH₃), 47.8 (<u>C</u>HCH₂CH=), 46.9 (<u>C</u>HCH₂CH=), 31.5 (<u>C</u>H₂CH=), 30.9 (<u>C</u>H₂CH=), 26.0 (CH₃)₃)), 18.4 (C_q-Si), 18.3 (C_q-Si), -5.3 (CH₃), -5.4 (CH₃), -5.5 (CH₃).

Tert-Butyl(((2S)-2-(methoxy(4-methoxyphenyl)methyl)pent-4-en-1-yl)oxy)dimethylsilane (II-10e)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (140 mg, 0.40 mmol, 65%), dr 62 :38. $[\alpha]_D$: + 5° (c1, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.15 (m, 2H, H_{arom}), 6.90-6.85 (m, 2H, H_{arom}), 5.76 (dddd, *J* = 16.6, 9.9, 8.5, 6.0 Hz, 0.6H, CH=), 5.67 (ddt, *J* = 14.0, 10.3, 7.0 Hz, 0.4H, CH=), 5.02 (dq, *J* = 17.1, 1.9 Hz, 0.6H, CH_AH_B=), 5.01-4.94 (m, 0.6H, CH_AH_B=), 4.96-4.87 (m, 0.8H, CH₂=), 4.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.6H, CHOCH₃), 4.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.4H, CHOCH₃), 3.86-3.80 (m, 0.4H, CH_AH_BOSi), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.55 (dd, *J* = 9.7, 4.0 Hz, 0.4H, CH_AH_BOSi), 3.18 (dd, *J* = 9.9, 5.0 Hz, 0.6H, CH_AH_BOSi), 3.20 (dd, *J* = 10.0, 4.1 Hz, 0.6H, CH_AH_BOSi), 3.18 (s, 1.8H, OCH₃), 3.15 (s, 1.2H, OCH₃), 2.47-2.36 (m, 0.6H, CHCH₂CH=), 2.25-2.14 (m, 0.6H, CHCH₂CH=), 1.94-1.69 (m, 1.8H, CHCH₂CH=), 0.92 (s, 3.6H, (CH₃)₃), 0.90 (s, 5.4H, (CH₃)₃), 0.06 (s, 1.2H, CH₃), 0.04 (s, 1.2H, CH₃), -0.02 (s, 1.8H, CH₃), -0.04 (s, 1.8H, CH₃).

¹³**C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ** 159.1 (C_{arom}), 159.0 (C_{arom}), 137.8 (CH=), 137.2 (CH=), 133.1 (C_{arom}), 132.6 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 116.1 (CH₂=), 115.9 (CH₂=), 113.6 (C_{arom}), 113.6 (C_{arom}), 83.2 (<u>C</u>HOCH₃), 82.8 (<u>C</u>HOCH₃), 61.3 (CH₂OSi), 60.6 (CH₂OSi), 57.0 (OCH₃), 56.7 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 55.3 (OCH₃) 47.8 (<u>C</u>HCHOCH₃), 46.9 (<u>C</u>HCHOCH₃), 31.5 (<u>C</u>H₂CH=), 31.1 (<u>C</u>H₂CH=), 26.0 ((CH₃)₃), 18.4 (C_qSi), 18.3, (C_qSi), -5.2 (CH₃Si), -5.3 (CH₃Si), -5.4 (CH₃Si).

MS-IC *m/z* : 319 ([M-OMe]⁺ ,100%).

4,4'-(1-Methoxypent-4-ene-1,2-diyl)bis(methoxybenzene)

(II-1c)

OMe

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a yellow solid (1.806 g, 5.78 mmol, 85%, dr 85 :15), mp : 88°C.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.05-6.68 (m, 8H, H_{arom}). 5.67-5.63 (m, 0.2H, CH=), 5.57 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 0.8H, CH=), 4.99-4.94 (m, 0.4H, CH_{AHB}=), 4.92-4.83 (m, 1.6H, CH₂=), 4.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.8H, <u>CH</u>OCH₃), 4.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 0.2H, <u>CH</u>OCH₃), 3.80 (s, 2.4H, OCH₃), 3.79 (s, 2.4H, OCH₃), 3.76 (s, 0.6H, OCH₃), 3.74 (s, 0.6H, OCH₃), 3.20 (s, 0.6H, OCH₃), 3.12 (s, 2.4H, OCH₃), 2.37 (dddt, *J* = 13.9, 6.8, 5.3, 1.4 Hz, 1H, CH_{AHB}CH=), 2.27 (dddt, *J* = 14.1, 9.6, 6.8, 1.3 Hz, 1H, <u>CH_AH_BCH=</u>).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 158.9 (C_{arom}), 158.6 (C_{arom}), 137.1 (C_{arom}), 136.8 (C_{arom}), 133.4 (C_{arom}), 133.3 (C_{arom}), 132.4 (CH=), 128.6 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 115.9 (CH₂=), 113.3 (C_{arom}), 113.2 (C_{arom}), 86.5 (<u>CH</u>-OCH₃), 56.8 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 55.1 (OCH₃), 51.8 (<u>CH</u>-COCH₃), 36.5(CH₂-CH=).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₅O₃: 313.1804; found: 313.1804.

1-Isobutyl-4-(1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)pent-4-en-1-yl)benzene (II-1d)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.263 g, 0.75 mmol, 73%, dr 93:07).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.11-6.63 (m, 8H, H_{arom}). 5.64-5.48 (m, 1H, CH=), 4.92-4.83 (m, 2H, C<u>H_AH_B</u>=), 4.29-4.22 (m, 1H, C<u>H</u>-OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.14 (s, 3H, OCH₃), 2.48-2.48 (m, 2H, C<u>H_AH_B</u>-CH(CH₃)₂), 2.43-2.33 (m, 1H, CH_A<u>H_B</u>-CH=),2.32-2.27 (m, 1H, C<u>H_A</u>H_B-CH=),1.94-1.78 (m, 1H, C<u>H</u>-(CH₃)₂), 0.93 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, (CH₃)₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 157.9 (C_{arom}), 140.8 (C_{arom}), 137.6 (C_{arom}), 137.2 (C_{arom}), 133.4(CH=), 129.8 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 115.9 (CH₂=), 113.1 (_{Carom}), 87.8 (CHOMe), 86.8 (<u>CH</u>OCH₃), 56.9 (OCH₃), 55.1(OCH₃), 51.8 (<u>CH</u>CHOCH₃), 45.3 (<u>CH₂CH(CH₃)₂</u>), 36.5 (<u>CH₂CH=)</u>, 30.2 (<u>CH(CH₃)₂</u>), 22.3 ((<u>CH₃)₂</u>).

4,4'-(1-Methoxypent-4-ene-1,2-diyl)bis(chlorobenzene)

(II-1e)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.098 g, 0.31 mmol, 84%, dr 88:12).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.25 (dd, *J*= 8.0, 1.6 Hz, 2H, H_{arom}), 7.22-7.19 (m, 2H, H_{arom}), 7.02-6.97 (m, 4H, H_{arom}), 5.59 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.00-4.92 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.94-4.90 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz, 0.9H, CHOCH₃), 4.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.1H, CHOCH₃), 3.20 (s, 0.3H, OCH₃), 3.15 (s, 2.7H, OCH₃), 2.88 (dt, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 1H, CH-CHOCH₃), 2.46 (dddt, *J*= 13.2, 7.2, 5.9, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.35 (dddt, *J* = 14.2, 9.2, 6.7, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_BCH=).

1-Chloro-4-(1-(4-isobutylphenyl)-1-methoxypent-4-en-2-yl)benzene (II-1f)



Obtained according to Procedure K and isolated as a colorless oil (0.470 g, 1.37 mmol, 93%, dr 95:05).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.24-7.17 (m, 2H, H_{arom}), 7.11-7.04 (m, 2H, H_{arom}), 7.04-6.98 (m, 4H, H_{arom}), 5.57 (ddt, J = 17.2, 10.3, 6.9 Hz, 1H, CH=), 4.94-4.86 (m, 2H, CH_AH_B=),4.29 (d, J = 6.5 Hz, 1H, CHOCH₃), 3.14 (s, 3H, OCH₃), 2.97-2.90 (m, 1H, CHCHOCH₃), 2.51-2.45 (m, 2H, CH_AH_BCH(CH₃)₂), 2.44-2.37 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.32 (dddt, J = 12.2, 9.4, 6.7, 1.2 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 1.94-1.81 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 141.1 (C_{arom}), 140.8 (C_{arom}), 139.9 (C_{arom}), 139.9 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 136.6 (C_{arom}), 136.3 (C_{arom}), 130.4 (C_{arom}), 128.8 (CH=), 127.9 (C_{arom}), 116.4 (CH₂=), 86.4 (<u>CH</u>OCH₃), 57.0 (OCH₃), 52.5 (<u>CH</u>CHOCH₃), 45.1(<u>CH₂</u>CH(CH₃)₂), 36.5 (<u>CH₂</u>CH=), 30.2 (CH(CH₃)₂), 22.4 (CH₃), 22.4 (CH₃).

(2-Allyl-1-methoxypropane-1,3-diyl)dibenzene

(11-5)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.63 g, 1.75 mmol, 81%, dr 67: 33).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7.43-7.11 (m, 10H, H_{arom}). 5.88-5.70 (m, 1H, CH=),5.09-5.04 (m, 1.7H, CH_AH_B=), 5.04-4.99 (m, 0.3H, CH_AH_B=),4.17 (d, J = 5.2 Hz, 0.7H CHOCH₃), 4.09 (d, J = 4.9 Hz, 0.7H, CHOCH₃), 3.28 (s, 1.1H, OCH₃), 3.26 (s, 2.1H, OCH₃), 2.85 (dd, J = 13.8, 3.8 Hz, 0.3H, CH_AH_BCHCOCH₃), 2.67 (dd, J = 13.5, 7.1 Hz, 0.7H, CH_AH_BCHCOCH₃), 2.63 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz, 0.3H, CH_AH_BCHCOCH₃), 2.56 (dd, J = 13.6, 7.3 Hz, 0.7H, CH_AH_BCHCOCH₃), 2.23 (ddt, J = 10.1, 8.9, 7.5 Hz, 0.7H, CH_AH_BCH=), 2.17-2.03 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 1.97-1.82 (m, 0.3H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) major dia δ 141.2 (C_{arom}), 141.0 (C_{arom}), 137.1 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 129.4 (CH=), 128.3 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 116.5 (CH₂=), 83.7 (<u>CH</u>OCH₃), 57.0 (OCH₃), 47.1 (<u>CH</u>CHOCH₃), 36.0 (<u>CH₂</u>CHCHOMe), 32.5(<u>CH₂</u>CH=).

(((-6-Allyl-5-methoxy-5-(4-methoxyphenyl)non-3-yne-1,9diyl)bis(oxy))bis(methylene))dibenzene (II-12o)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.655g, 1.28mmol, 84%, dr 64 :36), eluent PE:AE 100:00 \rightarrow 80:20, Rf: 0.84.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.41 (m, 2H, H_{arom}), 7.39-7.21 (m, 10H, H_{arom}), 6.82 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 2H, H_{arom}), 5.96-5.84 (m, 0.4H, CH=), 5.57-5.46 (m, 0.6H, CH=), 5.02 (dq, *J* = 17.2, 1.1 Hz, 0.4H, C<u>H_A</u>CH_B=),4.94 (d, *J* = 10 Hz, 0.4H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.80-4.75 (m, 1.2H, CH₂=), 4.57 (s, 2H, CH₂Ph), 4.49 (s, 1.2H, CH₂Ph), 4.33 (s, 0.8H, CH₂Ph), 3.80 (s, 1.8H, OCH₃), 3.79 (s, 1.2H, OCH₃), 3.69 (td, *J* = 6.9, 1.6 Hz, 2H, 2H)

CH₂OBn), 3.49-3.41 (m, 1.2H, CH₂OBn), 3.19-3.14 (m, 0.8H, CH₂OBn), 3.07 (s, 1.8H, OMe), 3.06 (s, 1.2H, OMe), 2.67 (td, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 2H, CH₂C=), 2.10-1.20 (m, 7H, C<u>H₂CH₂CH₂CHCH₂CH=).</u>

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.9 (C_{arom}), 138.7 (C_{arom}), 138.0 (CH=), 137.6 (CH=), 133.2 (C_{arom}), 133.0 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.15 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 127.25 (C_{arom}), 127.20 (C_{arom}), 114.8 (CH₂=), 113.0 (C_{arom}), 86.5 (<u>C</u>OCH₃), 86.45 (<u>C</u>OCH₃), 83.5 (C≡), 83.3 (C≡), 79.0 (C≡), 78.9 (C≡), 72.9 (CH₂Ph), 72.5 (CH₂Ph), 72.3 (CH₂Ph), 70.8 (CH₂OBn), 70.4 (CH₂OBn), 68.6 (CH₂OBn), 55.1 (OCH₃), 55.06 (OCH₃), 51.66 (OCH₃), 51.65 (OCH₃), 50.2 (<u>C</u>H-COCH₃), 50.0 (<u>C</u>H-COCH₃), 35.7 (CH₂), 35.4 (CH₂), 28.6 (CH₂), 27.7 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.5 (CH₂), 20.2 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/z [M-OMe]⁺ calcd for C₃₄H₄₀O₄Na: 535.2824; found: 535.2828.

2-(1-Methoxy-2-phenylpent-4-en-1-yl)thiophene

(II-7a)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.320g, 1.24mmol, 72%, dr 92 :08), eluent PE:Et₂O 100:00 \rightarrow 95:05, rf: 0.80.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.34-7.15 (m, 6H, H_{arom}), 6.96 (ddd, *J* = 4.9, 3.4, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 6.88 (d, *J* = 3.4, 1H, H_{arom}), 5.59 (dddd, *J* = 15.2, 10.1, 8.0, 6.0 Hz, 1H, CH=), 4.96-4.86 (m, 2H, CH₂=), 4.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHOCH₃), 3.19 (s, 3H, OCH₃), 3.07-2.98 (m, 1H, CHOCH₃), 2.50-2.31 (m, 2H, CH₂CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) major dia δ 144.3 (C_{arom}), 141.3 (C_{arom}), 136.3 (CH=), 128.8 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 126.2 (_{Carom}), 126.1 (C_{arom}), 125.1 (C_{arom}), 116.3 (CH=), 82.6 (<u>C</u>HOCH₃), 57.0 (OCH₃), 53.2 (<u>C</u>HCHOCH₃), 36.7 (CH₂).

MS-IC *m*/*z* : 227 [M-OMe]⁺ (100%).

(2-Methoxyhex-5-ene-1,3-diyl)dibenzene

(II-7b)

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.120, 0.45mmol, 69%, dr 74 :26) eluent $PE:Et_2O$ 100:00 \rightarrow 90 :10, rf: 0.89.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.47-7.02 (m, 10H, H_{arom}), 5.75-5.58 (m, 1H, CH=), 5.08-5.01 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.98-4.93 (m, 1H, CH_AH_B=), 3.66-3.59 (m, 1H, CHOCH₃), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 2.86-2.70 (m, 2H, CH₂Ph), 2.65-2.50 (m, 3H, CHCH₂CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) major dia δ 141.3 (C_{arom}), 139.4 (C_{arom}), 137.1 (CH=), 129.5 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 116.1 (CH₂=), 85.6 (<u>C</u>HOCH₃), 58.6 (OCH₃), 48.8 (CHPh), 37.9 (CH₂Ph), 36.4 (<u>C</u>H₂CH=).

HRMS-ESI *m*/*z* [M-OMe]+ calcd for C₁₈H₁₉: 235.1487; found: 235.1496.

1-Methoxy-4-(1-methoxy-2-phenylpent-4-en-1-yl)benzene (II-7c)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a white Solid (2.201g, 6.83mmol, 78%, dr 94 :06), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 90 :10, rf: 0.74.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.17 (m, 3H, H_{arom}), 7.11-7.08 (m, 2H, H_{arom}), 7.06-7.01 (m, 2H, H_{arom}), 6.85-6.79 (m, 2H, H_{arom}), 5.55 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H, CH=), 4.90-4.80 (m, 2H, CH₂=), 4.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, CHOCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.09 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (ddd, *J* = 9.6, 6.9, 5.6 Hz, 1H, CHPh), 2.40-2.31 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.33-2.23 (m, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.0 (C_{arom}), 141.5 (C_{arom}), 136.6 (CH=), 132.3 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}), 116.0 (CH₂=), 113.4 (C_{arom}), 86.4 (<u>C</u>HOCH₃), 56.8 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 52.7 (CHPh), 36.4 (<u>C</u>H₂CH=).

HRMS-ASAP *m*/*z* [M-OMe]⁺ calcd for C₁₈H₁₉O: 251.1436; found: 251.1438.

(3-Benzyl-3-methoxyhept-6-en-1-yne-1,4-diyl)dibenzene (II-12a)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.343g, 0.94mmol, 90%, dr 87 :13), eluent PE :Et₂O 95:05, Rf : 0.55.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.22 (m, 15H, H_{arom}), 5.56 (ddt, J = 17.0, 10.1, 6.9 Hz, 1H, CH=), 4.95 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.87-4.81 (m, 1H, CH_AH_B=), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 3.08-2.94 (m, 3H, CH₂Ph, C<u>H</u>Ph), 2.93-2.86 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.80-2.68 (m, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.0 (C_{arom}), 137.2 (C_{arom}), 137.1 (CH=), 131.6 (C_{arom}), 131.1 (C_{arom}), 130.7 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 122.9 (C_{arom}), 115.9 (CH₂=), 90.2 (C_qC=), 88.5 (PhC=), 80.8 (C_qOCH₃), 54.0 (OCH₃), 53.4 (CHPh), 43.2 (CH₂Ph), 35.3 (CH₂CH=).

HRMS-ESI *m*/*z* [M-OMe]⁺ calcd for C₂₆H₂₃: 335.1800; found: 335.1803.

(2-(4-(Benzyloxy)but-1-yn-1-yl)-2-methoxyhex-5-ene-1,3-diyl)dibenzene (II-12b)

OBn MeO

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.220, 0.52mmol, 96%, dr 95 :05), eluent PE:Et₂O 100:00 \rightarrow 90 :10, rf: 0.58.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.14 (m, 15H, H_{arom}), 5.50 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.9 Hz, 1H, CH=), 4.92-4.85 (m, 1H, C<u>H_AH_B=</u>), 4.82-4.78 (m, 1H CH_A<u>H_B=</u>), 4.54 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.57 (td, *J* = 7.1, 2.8 Hz, 2H,

CH₂OBn), 3.22 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BPh), 2.89-2.76 (m, 3H, CH_A<u>H_B</u>Ph, C<u>H_A</u>H_BCH=, C<u>H</u>Ph), 2.71-2.61 (m, 1H, CH_A<u>H_B</u>CH=), 2.56 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, C<u>H₂</u>CH₂OBn).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.2 (C_{arom}), 138.2 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 137.2 (CH=), 131.0 (C_{arom}), 130.7 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 115.7 (CH₂), 87.4 (\underline{C}_{q} OCH₃), 80.3 (C=), 80.1 (C=), 73.1 (OCH₂Ph), 68.6 (CH₂OBn), 53.9 (OCH₃), 53.1 (C_qPh), 43.1 (CH₂Ph), 35.4 (\underline{C}_{H_2} CH=), 20.3 (\underline{C}_{H_2} CH₂OBn).

HRMS-ESI *m*/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₈H₃₆O₂Na: 427.2613; found: 427.2614.

1-((3R)-4-(2-(Benzyloxy)ethyl)-3-methoxy-1-phenylhept-6-en-1-yn-3-yl)naphthalene (II-12c)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.690g, 1,54mmol, 99%, dr 50 :50).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.05-8.72 (m, 1H, H_{arom}), 8.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.96-7.77 (m, 2H, H_{arom}), 7.72-6.97 (m, 13H, H_{arom}), 6.13-5.94 (m, 0.5H, CH=), 5.46-5.27 (m, 0.5H, CH=), 5.15 (d, *J* = 17.0 Hz, 0.5H, CH_AH_B=), 5.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 0.5H, CH_AH_B=), 4.79-4.69 (m, 1H, OCH_AH_BPh), 4.61 (d, *J* = 11.6 Hz, 0.5H, OCH_AH_BPh), 4.59 (d, *J* = 11.8 Hz, OCH_AH_BPh), 3.99 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.5H, CH_AH_BOBn), 3.93 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.5H, CH_AH_BOBn), 3.85-3.78 (m, 1H, CH_AH_BOBn), 3.30 (s, 1.5H, OCH₃), 3.28 (s, 1.5H, OCH₃), 3.11-2.27 (m, 3H, CHCH₂CH=), 2.10-1.60 (m, 2H, CH₂CH₂OBn).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 139.0 (C_{arom}), 138.5 (C_{arom}), 137.1 (C_{arom}), 135.1 (CH=), 135.0 (CH=), 134.7(C_{arom}), 134.6 (C_{arom}), 131.8 (C_{arom}), 130.8 (C_{arom}), 130.7 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 125.9 (C_{arom}), 125.5 (C_{arom}), 125.5 (C_{arom}), 124.6 (C_{arom}), 124.5 (C_{arom}), 122.9 (C_{arom}), 122.8 (C_{arom}), 121.2 (C_{arom}), 115.6 (CH₂=), 115.6 (CH₂=), 89.7(C≡), 89.6 (C≡), 88.0 (C_qOCH₃), 87.9(C_qOCH₃), 77.3 (C≡), 76.7 (C≡), 72.6 (CH₂Ph), 72.1 (CH₂Ph), 70.0 (CH₂OBn), 68.4 (CH₂OBn), 52.4 (OCH₃), 52.3(OCH₃), 44.2 (CH), 44.1 (CH), 36.7 (CH₂CH=), 35.9 (CH₂CH=), 31.2 (CH₂CH₂), 30.9 (CH₂-CH₂).

HRMS-ESI *m*/z [M+Na]⁺ calcd for C₃₃H₃₂O₂Na: 483.2300; found: 483.2300.

Tert-Butyl((7-methoxy-7-(4-methoxyphenyl)-8-phenylundec-10-en-5-yn-1-yl)oxy)diphenylsilane (II-12d)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.850, 1.42mmol, 88%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 90:10, rf: 0.55.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.63 (m, 4H, H_{arom}), 7.45-7.29 (m, 8H H_{arom}), 7.19-7.09 (m, 5H, H_{arom}), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{arom}), 5.40 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, 1H, CH=), 4.83-4.75 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.75-4.69 (m, 1H, CH_AH_B=), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (t, *J* = 4.3 Hz, 2H, CH₂OSi), 3.07 (s, 3H, OCH₃), 3.03 (dd, *J* = 4.3 Hz, A_2 Hz, A_3 Hz, A_3

= 11.7, 3.6 Hz, 1H, CHPh), 2.58-2.49 (m, 1H, C<u>H</u>_AH_BCH=), 2.50-2.41 (m, 1H, CH_A<u>H</u>_BCH=), 2.40-2.33 (m, 2H, CH₂C≡), 1.74-1.68 (m, 4H, C<u>H₂CH</u>₂CH₂Si), 1.06 (s, 9H, (CH₃)₃-C).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.0 (C_{arom}), 139.7 (C_{arom}), 137.1 (C_{arom}), 135.5 (CH=), 134.0 (C_{arom}), 132.9, 130.5 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 115.5 (CH₂=), 112.9 (C_{arom}), 90.4 (<u>C</u>OCH₃), 82.8 (C=), 78.8 (C=), 63.3 (CH₂OSi), 58.1 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 52.1 (CHPh), 34.7 (CH₂), 31.8 (<u>C</u>H₂CH=), 26.9 ((CH₃)₃), 25.3 (CH₂), 19.2 (Si-C), 18.6 (<u>C</u>H₂C=).

2-(3-Methoxy-1,4-diphenylhept-6-en-1-yn-3-yl)pyridine (II-12e)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.44 g, 1.24mmol, 96%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.63.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 8.71 (ddd, *J* = 4.8, 1.9, 1.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.57-7.34 (m, 7H, H_{arom}), 7.26-7.14 (m, 6H, H_{arom}), 5.46 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.8 Hz, 1H, CH=), 4.84 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, C<u>H_AH_B=</u>), 4.75 (ddt, *J* = 10.2, 2.3, 1.2 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>=), 3.58 (dd, *J* = 11.8, 3.6 Hz, 1H, C<u>H</u>-Ph), 3.25 (s, 3H, OCH₃), 2.77 (dddt, *J* = 14.4, 11.8, 7.0, 1.3 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BCH=), 2.53 (dddt, *J* = 14.4, 6.6, 3.3, 1.5 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>CH=).

[3-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-phenylhept-6-en-1-ynyl]trimethylsilane (II-12f)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.452 g, 1.19mmol, 53%, dr 94 :06), eluent PE:Et₂O 100:00 \rightarrow 95:05, Rf: 0.45.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) major dia δ 7.36-7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.21-7.12 (m, 5H, H_{arom}), 6.87-6.81 (m, 2H, Harom), 5.48-5.35 (m, 1H, CH=), 4.82 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.78-4.69 (m, 1H, CH_AH_B=), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.23-3.00 (m, 4H, C<u>H</u>Ph, OC<u>H₃</u>), 2.63-2.43 (m, 2H, C<u>H</u>₂CH=) 0.26 (s, 9H, (CH₃)₃Si). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) major dia δ 159.2 (C_{arom}), 139.4 (CH=), 137.0 (C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 130.7 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 115.7 (CH₂), 113.1 (C_{arom}), 104.1 (SiC=), 95.0 (C_qOCH₃), 83.1 (C_qC=C), 58.0 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 52.4 (CHPh), 34.7 (CH₂CH=), 0.05 ((CH₃)₃Si).

1-[9-(Benzyloxy)-5-methoxy-4-phenylnon-1-en-6-yn-5-yl]-4-methoxybenzene (II-12g)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.863 g, 1.96 mmol, 88%, dr 91 :09), eluent $PE:Et_2O \ 100:00 \Rightarrow 90:10$, Rf: 0.42.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.13 (m, 12H, H_{arom}), 6.90-6.77 (m, 2H, H_{arom}), 5.48-5.33 (m, 1H, CH=), 4.81 (dq, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B=), 4.75 (ddt, *J* = 10.2, 2.3, 1.2 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>=), 4.61 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.74-3.67 (m, 2H, CH₂OBn), 3.15-3.02 (m, 4H, OCH₃, CH-Ph), 2.73-2.66 (m, 2H, C<u>H₂</u>CH₂OBn), 2.65-2.51 (m, 1H, C<u>H_A</u>H_B-CH=), 2.51-2.39 (m, 1H, CH_A<u>H_B</u>CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.1 (C_{arom}), 139.7 (C_{arom}), 138.2 (C_{arom}), 137.1 (CH=), 132.7 (C_{arom}), 130.6 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 115.6 (CH₂=), 113.0 (C_{arom}), 87.4 (C_qOCH₃), 82.9 (Si-C=), 79.8 (C_qC=), 73.1 (OCH₂Ph, 68.7 (CH₂OBn), 58.1 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 52.3 (CHPh), 34.8 (<u>C</u>H₂CH₂OBn), 20.4 (<u>C</u>H₂CH=).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+Na]⁺ calcd for C₃₀H₃₂O₃Na: 463.2249; found: 463.2253.

(3-Methoxy-4-phenyl-3-(thiophen-2-yl)hept-6-en-1-yn-1-yl)trimethylsilane (II-12h)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a yellow oil (0.150, 0.41mmol, 18%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 98:02, rf: 0.57.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.20 (m, 6H, H_{arom}), 7.08 (dd, *J* = 3.6, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 6.97-6.91 (m, 1H, H_{arom}), 5.45 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.9 Hz, 1H, CH=), 4.84 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.77 (ddt, *J* = 10.1, 2.4, 1.2 Hz, 1H, C<u>H</u>_AH_B=), 3.17-3.13 (m, 1H, CHPh), 3.15 (s, 3H, OMe), 2.70-2.59 (m, 1H, C<u>H</u>_AH_BCH=), 2.50-2.41 (m, 1H, CH_A<u>H</u>_BCH=), 0.26 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 145.7 (C_{arom}), 139.2 (C_{arom}), 136.6 (CH=), 130.4 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 125.8 (C_{arom}), 115.8 (CH₂=), 102.8 (C=), 94.7 (C=), 80.7 (<u>C</u>OCH₃), 58.3 (OCH₃), 52.5 (CHPh), 35.1 (<u>C</u>H₂CH=), -0.1 (CH₃).

HRMS-ESI *m*/z [M-OMe]⁺ calcd for C₂₀H₂₃SSi: 323.1290; found: 323.1290.

2-(3-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-4-phenylhept-6-en-1-yn-1-yl)thiophene (II-12i)

MeO

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a yellow oil (0.570 g, 1.43 mmol, 56%, dr 88 :12), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 95 :05, rf: 0.52.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ dia major 7.46-6.70 (m, 12H, H_{arom}), 5.46 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 6.8 Hz, 1H, CH=), 4.86 (dq, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.81-4.75 (m, 1H, CH_AH_B=), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.22-3.19 (m, 1H, C<u>H</u>-Ph), 3.19 (s, 3H, OCH₃), 2.63 (dddt, *J* = 13.1, 11.8, 6.8, 1.3 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B-CH), 2.52 (dddd, *J* = 12.8, 6.8, 3.4, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.3 (C_{arom}), 159.2 (C_{arom}), 139.4 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 136.9 (C_{arom}), 134.3 (C_{arom}), 132.2 (C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 130.9 (C_{arom}), 130.7 (C_{arom}), 130.0 (C_{arom}), 129.0 (_{Carom}), 128.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 115.9 (CH₂=), 113.2 (C_{arom}), 113.1 (CH₂=), 92.2 (<u>C</u>_qOCH₃), 83.6 (C≡), 83.3 (C≡), 58.8 (OCH₃), 58.2 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 55.3, 52.7 (CHPh), 52.3 (CHPh), 34.8 (<u>C</u>H₂CH=), 34.7 (<u>C</u>H₂CH=).

HRMS-ESI m/z [M-OMe]⁺ calcd for C₂₄H₂₁OS: 357.1313; found: 357.1320.

((8-Benzyl-7-methoxy-7-(4-methoxyphenyl)undec-10-en-5-yn-1-yl)oxy)(*tert*-butyl) diphenylsilane (II-12j)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a yellow oil (1.433 g, 2.27 mmol, 84%, dr 82 :18), eluent PE :Et₂O ; 100 :00 \rightarrow 90 :10, Rf : 0.91.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.62 (m, 4H, H_{arom}), 7.54-7.46 (m, 2H, H_{arom}), 7.44-7.29 (m, 7H, H_{arom}), 7.15-7.02 (m, 3H, H_{arom}), 6.96-6.73 (m, 3H, H_{arom}), 5.72 (ddt, *J* = 16.9, 10.0, 7.0 Hz, 1H, CH=), 4.88-4.73 (m, 2H, CH₂=), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H, OCH₃), 2.66-2.59 (m, 1H, C<u>H</u>CH₂Ph), 2.54 (dd, *J* = 13.9, 3.6 Hz, 1H, Ph<u>CH_AH_B</u>), 2.43-2.33 (m, 3H, C<u>H₂</u>), 2.25-2.10 (m, 2H, C<u>H₂</u>), 1.89-1.71 (m, 4H, C<u>H₂</u>).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 159.2 (C_{arom}), 141.5 (C_{arom}), 139.0 (C_{arom}), 135.7 (CH=), 134.1 (C_{arom}), 133.5 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.7(C_{arom}), 125.4 (C_{arom}), 114.7 (CH₂=), 113.3 (C_{arom}), 90.2 (C_qOMe), 83.7(C_qC=), 78.2 (CH₂C=), 63.5 (CH₂OSi), 55.4 (OCH₃), 52.9 (OCH₃), 52.0 (CHCH₂Ph), 37.0 (CH₂), 35.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 27.0 ((CH₃)₃), 25.6 (CH₂), 19.4 (C_q(CH₃)₃), 18.8 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/*z* [M-OCH₃]+ calcd for C₄₁H₄₇O₂Si: 599.3345; found: 599.3351.

2-(1-(Benzyloxy)-4-methoxy-5-phenyloct-7-en-2-yn-4-yl)thiophene (II-12k)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a yellow oil (0.202g, 0.50mmol, 79%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 95 :05, rf: 0.65.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.20 (m, 11H, C_{arom}), 7.13-7.06 (m, 1H, C_{arom}), 7.00-6.92 (m, 1H, C_{arom}), 5.48 (ddt, *J* = 16.8, 10.4, 6.7 Hz, 1H, CH=), 4.95-4.84 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.83-4.76 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.67

(s, 2H, OCH₂Ph), 4.38 (s, 2H, CH₂OBn), 3.28-3.21 (m, 1H, CHPh), 3.20 (s, 3H, OCH₃), 2.76-2.64 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.58-2.48 (m, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 145.7 (C_{arom}), 139.3 (C_{arom}), 137.5 (C_{arom}), 136.6 (C_{arom}), 130.5 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 125.9 (Carom), 116.1 (C_{arom}), 85.7 (C_q-OMe), 84.5 (C_qC=), 80.6 (CH₂C=), 71.7 (OCH₂Ph), 58.6 (CH₂OBn), 57.4 (OCH₃), 52.8 (CHPh), 35.2 (<u>C</u>H₂CH=).

((2-allyl-6-(Benzyloxy)-3-methoxy-3-phenylhex-4-yn-1-yl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilane (II-12I)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (1.515g, 3.27mmol, 87%, dr 67 :33), eluent PE:Et₂O 100:00 \rightarrow 95:05, Rf: 0.35.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.61-7.50 (m, 2H, H_{arom}), 7.42-7.27 (m, 8H, H_{arom}), 5.99-5.87 (m, 0.7H, CH=), 5.62-5.50 (m, 0.3H, CH=), 5.09-5.01 (m, 0.7H, C<u>H_AH_B=), 5.00-4.93 (m, 0.7H, CH_A<u>H</u>_B), 4.75-4.70 (m, 0.6H, CH₂=), 4.68 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.37 (s, 2H, CH₂OBn), 4.17-4.03 (m, 0.3H, C<u>H_A</u>H_BOSi), 3.80-3.71 (m, 0.3H, CH_A<u>H</u>_BOSi), 3.43 (ddt, *J* = 10.4, 3.5, 1.7 Hz, 0.7H, C<u>H_A</u>H_BOSi), 3.27-3.19 (m, 0.7H, CH_A<u>H</u>_BOSi), 3.16 (s, 2.1H, OMe), 3.13 (s, 0.9H, OCH₃), 2.75-2.60 (m, 0.7H, CH), 2.49-2.41 (m, 0.7H, C<u>H_A</u>H_BCH=), 2.17-1.86 (m, 1.6H, C<u>HCH₂</u>CH=), 0.89 (s, 3H, ((CH₃)₃), 0.80 (s, 6H, ((CH₃)₃), 0.05 (s, 1.8H, (CH₃)₂Si), -0.15 (s, 3H, CH₃Si), -0.16 (s, 3H, CH₃Si).</u>

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.6 (C_{arom}), 140.4 (C_{arom}), 138.6 (C_{arom}), 137.7 (CH=), 137.5 (CH=), 128.6 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 115.3 (CH₂=), 114.7 (CH₂), 85.8 (C_qC=), 85.5 (C_qC=), 84.7 (COCH₃), 84.3 (COCH₃), 82.3 (CH₂C=), 81.9 (CH₂C=), 71.6 (OCH₂Ph), 71.6 (OCH₂Ph), 63.1 (CH₂OBn), 62.2 (CH₂OBn), 57.6 (CH₂OSi), 57.5 (CH₂OSi), 53.3 (OCH₃), 53.1 (OCH₃), 52.2 (CHCH₂O), 51.9 (CHCH₂O), 32.9 (CH₂CH=), 32.8 (CH₂CH=), 26.0 ((CH₃)₃), 25.9 ((CH₃)₃), 18.3 (C_qSi), 18.2 (C_qSi), -5.1 (CH₃Si), -5.2 (CH₃Si), -5.5 (CH₃Si).

HRMS-ESI *m*/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₉H₄₀O₃SiNa: 487.2644; found: 487.2649.

1-(-4-(3-(Benzyloxy)propyl)-3-(4-fluorophenyl)-3-methoxyhept-6-en-1-yn-1-yl)-4-methylbenzene (II-12m)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.720g, 1.58mmol, 98%, dr 61 :39), eluent PE:AE 100:00 \rightarrow 90:10, Rf: 0.80.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.56 (m, 2H, H_{arom}), 7.44 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 2H, H_{arom}), 7.40-7.22 (m, 5H, H_{arom}), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{arom}), 7.10-7.02 (m, 2H, H_{arom}), 5.96 (dddd, *J* = 16.5, 10.2, 8.2, 6.0 Hz, 0.4H, CH=), 5.64-5.54 (m, 0.6H, CH=), 5.08 (dd, *J* = 16.9, 1.3 Hz, 0.4H, C<u>H_A</u>CH_B=), 5.00 (d, *J* = 10.1 Hz, 0.4H, CH=), 5.04 (m, 0.6H, CH=), 5.08 (dd, *J* = 16.9, 1.3 Hz, 0.4H, CH_B=), 5.00 (d, *J* = 10.1 Hz, 0.4H, CH=), 5.04 (m, 0.6H, CH=), 5.08 (dd, *J* = 16.9, 1.3 Hz, 0.4H, CH_B=), 5.00 (d, *J* = 10.1 Hz, 0.4H, CH=), 5.04 (m, 0.6H, CH=), 5.08 (dd, *J* = 16.9, 1.3 Hz, 0.4H, CH_B=), 5.00 (d, *J* = 10.1 Hz), 5.04 (dd, *J* = 10.1 Hz), 5.04 (d

0.4H, CH_AC<u>H_B</u>=), 4.91-4.78 (m, 1.2H, CH₂=), 4.53 (s, 1.2H, CH₂Ph), 4.37 (s, 0.8H, CH₂Ph), 3.57-3.42 (m, 1.2H, CH₂OBn), 3.23 (td, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 0.4H, CH₂OBn), 3.20 (s, 1.2H, CH₃O), 3.19 (s, 1.8H, CH₃O), 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.24 (dt, *J* = 15.2, 8.3 Hz, 0.4H, CH_ACH_BCH=), 2.10-1.74 (m, 4.6H, CH₂CH₂, C<u>HCH₂CH=), 1.59-1.20 (m, 2H, CH₂CH₂).</u>

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 163.4 (C_{arom}), 161.4 (C_{arom}), 138.8 (C_{arom}), 138.8 (C_{arom}), 138.7 (CH=), 138.7 (CH=), 138.6 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 131.6 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 119.5 (C_{arom}), 119.5 (C_{arom}), 119.5 (C_{arom}), 115.4 (CH₂=), 115.3 (CH₂=), 115.0 (C_{arom}), 114.9 (C_{arom}), 114.8 C_{arom}), 114.8 (C_{arom}), 89.9 (C=), 89.9 (C=), 86.4 (C=), 86.3 (C=), 83.9 (<u>C</u>OCH₃), 83.8 (<u>C</u>OCH₃), 72.7 (CH₂-Ph), 72.5 (CH₂-Ph), 70.9 (CH₂-OBn), 70.4 (CH₂-OBn, 52.2 (OCH₃), 50.6 (<u>C</u>HOCH₃), 50.5 (<u>C</u>HOCH₃), 35.7 (CH₂), 35.4 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.9 (CH₂), 27.0 (CH₂), 26.7 (CH₂), 21.5 (CH₃).

¹⁹**F NMR (471 MHz, CDCl₃)** δ -114.89 (ddd, J = 14.2, 8.7, 5.4 Hz), -115.00 (ddd, J = 13.9, 8.6, 5.3 Hz). **HRMS**-ESI m/z [M+Na]⁺ calcd for C₃₁H₃₃O₂FNa: 479.2362; found: 479.2363.

((((4R)-4-Allyl-5-methoxy-5-(phenylethynyl)nonyl)oxy)methyl)benzene (II-12n)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a colorless oil (0.20 g, 0.48mmol, 86%, dr 59 :41), eluent PE:Et₂O 100:00 \rightarrow 95:05, Rf: 0.90, [α]_D : - 3° (c1, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.27 (m, 10H, H_{arom}), 5.91 (ddt, *J* = 17.1, 9.7, 7.5 Hz, 1H, CH=), 5.06 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.01-4.95 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.51-4.48 (m, 2H, CH₂Ph), 3.52-3.43 (m, 2H, CH₂OBn), 3.40-3.35 (m, 3H, OMe), 2.57 (d, *J* = 14.9 Hz, 0.4H, CH_ACH_BCH=), 2.46 (d, *J* = 14.7 Hz, 0.6H, CH_ACH_BCH=), 2.10 (ddt, *J* = 22.9, 15.1, 8.0 Hz, 1H, CHCOCH₃), 1.92-1.25 (m, 11H, CH_ACH_B-CH=, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-CH₃, CH₂CH₂), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.8 (CH=), 138.3 (CH=), 131.6 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 123.0 (C_{arom}), 115.4 (CH₂=), 115.1 (CH₂=), 89.6 (C=), 89.6 (C=), 87.2 (C=), 87.1 (C=), 80.4 (<u>C</u>OCH₃), 80.3 (<u>C</u>OCH₃), 72.8 (CH₂Ph), 72.7 (CH₂Ph), 70.85 (CH₂OBn), 70.80 (CH₂OBn), 51.4 (OCH₃), 51.3 (OCH₃), 44.0 (CH), 43.9 (CH), 35.4 (CH₂), 34.8 (CH₂), 34.7 (CH₂), 34.6 (CH₂), 29.0 (CH₂), 28.4 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.3 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.8 (CH₂), 23.0 (CH₃), 14.1 (CH₃).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₈H₃₆O₂Na: 427.2613; found: 427.2614.

General procedure L for the ring-closure.



To a solution of **1** or **3** (1 mmol) in CH_2CI_2 (3 mL) was added, $Cp_2Zr(H)CI$ (335 mg, 1.3 mmol). The resulting mixture was stirred in the dark until a clear yellow solution was obtained (ca 20-30 min) at room temperature. TMSOTf (0.18 mL, 1 mmol) was next added at -50°C. The stirring was continued for 30 min at -50°C then 30 min at room temperature. The reaction was quenched by adding water (5 mL).

The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of cyclohexane/Et₂O to give the corresponding cyclopropane.

Tert-Butyldiphenyl{[2-(thiophen-2-yl)cyclopentyl]methoxy}silane (II-9a)

TBDPSO

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a yellow oil (0.171 g, 0.41 mmol, 39%). Eluent cyclohexane 100%, Rf :0,17.

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.62 (m, 4H, H_{arom}), 7.44-7.33 (m, 6H, H_{arom}), 7.09 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 6.88 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H, H_{arom}), 6.72 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H_{arom}), 3.72 (dd, *J* = 10.1, 4.5 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_BOSi), 3.63 (dd, *J* = 10.1, 5.7 Hz, 1H, C<u>H</u>_AH_BOSi), 3.22 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H, <u>CH</u>(CH₂)₃), 2.28-1.64 (m, 7H, (<u>CH₂)₃CH</u>CH₂OSi), 1.06 (s, 9H, (CH₃)₃)).

¹³C NMR (**126 MHz, CDCl₃**) δ 150.1 (C_{arom}), 135.8 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 134.0 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 123.1 (C_{arom}), 122.5 (C_{arom}), 65.5 (<u>CH₂OSi</u>), 50.8 (<u>C</u>H-CH₂OSi), 42.9 (<u>C</u>H-CH=), 36.7 (CH₂), 29.1 (CH₂), 27.0 ((CH₃)₃), 24.6 (CH₂), 19.4 (<u>C</u>-(CH₃)₃).

HRMS-ASAP *m*/*z* [M+H]+ calcd for C₂₆H₃₃OSSi: 421.2021; found: 421.2020.

(E)-*Tert*-Butyldiphenyl[(-2-styrylcyclopentyl)methoxy]silane (II-9b)

Ph

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.192 g, 0.44 mmol, 62%, dr 85 :15), eluent cyclohexane 100%, Rf :0,15.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.04 (m, 15H, H_{arom}), 6.41 (d, J = 15.8 Hz, 0.2H, Ph<u>CH</u>=),6.30 (d, J = 15.8 Hz, 0.8H, Ph<u>CH</u>=),6.29-6.23 (dd, J = 16.0, 8.7 Hz, 0.2H, <u>CH</u>=CHPh), 6.13 (dd, J = 15.8, 8.2 Hz, 0.8H, <u>CH</u>=CHPh), 3.71 (dd, J = 10.0, 4.4 Hz, 0.8H, <u>CH_A</u>H_BOSi), 3.64-3.57 (m, 1.2H, C<u>H_AH_B</u>OSi), 2.47 (p, J = 8.3 Hz, 0.8H, <u>CH</u>-(CH₂)₃), 2.29 (p, J = 7.3 Hz, 0.2H, <u>CH</u>-(CH₂)₃), 2.01-1.48 (m, 7H, <u>CH₂CH₂CH₂CH</u>CH₂OSi), 1.07 (s, 7.6H, CH₃)₃), 1.05 (s, 1.4H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 137.8 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 134.9 (CH=), 134.0 (CH=), 129.5 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 125.9 (C_{arom}), 65.7 (CH₂OSi), 48.4 (CH), 45.9 (CH), 33.6 (CH₂), 29.0 (CH₂), 26.9 (CH₂), 24.4 (CH₃)₃), 19.3 (<u>C</u>(CH₃)₃).

HRMS-ASAP *m*/z [M+H]⁺ calcd for C₃₀H₃₇OSi: 441.2614; found: 441.2614.

Tert-Butyldiphenyl[(2-phenylcyclopentyl)methoxy]silane

(II-9c)

TBDPSO

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.163 g, 0.39 mmol, 64%). Eluent cyclohexane 100%, Rf :0.16.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) &** 7.79-7.06 (m, 15H, H_{arom}), 3.68 (dd, J = 10.1, 4.5 Hz, 1H, CH_AH_BOSi), 3.56 (dd, J = 11.1, 5.0 Hz, 1H,CH_AH_BOSi), 2.86 (q, J = 8.8 Hz, 1H, CH(CH₂)₃), 2.28-1.66 (m, 7H, CH₂)₃-CH-CH₂OSi), 1.05 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 145.8 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 134.0 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 125.8 (C_{arom}), 65.7 (<u>C</u>H₂OSi), 50.0 (<u>C</u>HCH₂OSi), 48.2 (CHPh), 36.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 26.9 ((CH₃)₃), 24.8 (CH₂), 19.4 (C_qSi). HRMS-ESI m/z [M+Na]⁺ calcd for C₂₈H₃₄OSiNa: 437.2277; found: 437.2288.

1,2-bis(4-Methoxyphenyl)cyclopentane¹⁹⁶ (II-2c)

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a solid white (0.140 g, 0.496 mmol, 44%), mp : 69°C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.99-7.06 (m, 1H, H_{arom}), 6.73-6.82 (m, 4H, H_{arom}), 3.75 (s, 6H, CH₃O), 2.95-3.04 (m, 2H, <u>CH-CH</u>), 1.72-2.30 (m, 6H, <u>CH₂CH₂CH₂CH₂).</u>

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)δ 157.7 (C_{arom}), 136.5 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 113.6 (C_{arom}), 55.1 (OCH₃), 53.2 (<u>CH-CH</u>), 35.3 ((<u>CH₂-CH</u>)₂), 24.2 (CH₂).

HRMS-ASAP *m*/*z* [M]⁺ calcd for C₁₉H₂₂O₂: 282.1620; found: 282.1618.

1-Chloro-4-(2-(4-isobutylphenyl)cyclopentyl)benzene (II-2d)



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.140 g, 0.45 mmol, 33%, dr 92 :8), eluent cyclohexane 100%, Rf : 0,72.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{arom}), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H_{arom}), 7.03 (m, 4 H, Harom), 2.99-3.13 (m, 2H, <u>CH-CH</u>), 2.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H, <u>CH₂-CH(CH₃)₂</u>), 1.78-2.32 (m, 7H, <u>CH₂CH₂CH₂CH₂, <u>CH</u>-(CH₃)₂), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H, (CH₃)₂).</u>

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C_{arom}), 141.3 (C_{arom}), 139.4 (C_{arom}), 131.5 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 53.9 (CH), 53.5 (CH), 45.1 (<u>C</u>H₂-CH(CH₃)₂), 35.4 (CH₂), 35.3 (CH₂) 30.3 (<u>C</u>H-(CH₃)₂), 24.5 (CH₂), 22.5((CH₃)₂).

1-(2-Isobutylcyclopentyl)-4-methoxybenzene (II-2e)

¹⁹⁶ G. Mueller, J. Fleckenstein, W. Tallent, *Journal of the American Chemical Society*, **1951**, 73, 2651.



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.122 g, 0.53 mmol, 71%, dr 95 :05), eluent PE : Et_2O , 99 :01, Rf : 0.85.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.98-7.08 (m, 6H, H_{arom}), 6.81-6.74 (m, 2H, H_{arom}), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.07-3.02 (m, 2H, CH-CH), 2.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂-iPr), 1.80-2.30 (m, 7H, CH₂CH₂CH₂, CH-(CH₃)₂), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H, (CH₃)₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 157.7 (C_{arom}), 141.8 (C_{arom}), 139.0 (C_{arom}), 136.7 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 113.5 (C_{arom}), 55.1 (OCH₃), 53.61 (CH-CH), 53.1 (CH-CH), 45.0 (<u>C</u>H₂-iPr), 35.4 (CH₂), 35.3 (CH₂), 30.2 (<u>C</u>H(CH₃)₂), 24.4 (CH₂), 22.4 ((CH₃)₂).

MS-EI : m/z 308 ([M]+, 100%).

(2-Benzylcyclopentyl)benzene.¹⁹⁷ (II-6a)

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.203 g, 0.86 mmol, 52%), eluent cyclohexane 100%, Rf : 0.64.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.37-7.07 (m, 10H, H_{arom}), 2.82 (dd, *J* = 13.4, 4.0 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BPh), 2.68-2.58 (m, 1H, CH), 2.36 (dd, *J* = 13.4, 10.0 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>Ph), 2.28-2.09 (m, 2H, C<u>H</u>, C<u>H</u>₂), 1.92-1.66 (m, 4H, CH₂), 1.46-1.35 (m, 1H, CH₂).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 145.4 (C_{arom}), 141.8 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 52.7 (CH-CH), 50.0 (CH), 40.2 (CH₂), 35.4 (CH₂), 32.0 (CH₂), 23.8 (CH₂). MS-EI m/z 236 ([M]+, 50%), 145 ([M-CH₂Ph]⁺, 66%), 91 ([PhCH₂]⁺, 100%).

2-(2-Phenylcyclopentyl)thiophene (II-6b)

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a pale yellow oil (0.120g, 0.54mmol, 90%), eluent cyclohexane 100%, rf: 0.28.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.24 (m, 2H, H_{arom}), 7.22-7.15 (m, 3H, H_{arom}), 7.09-7.01 (m, 1H, H_{arom}), 6.86-6.79 (m, 1H, H_{arom}), 6.67-6.61 (m, 3H H_{arom}), 3.41 (q, *J* = 8.6, 8.1 Hz, 1H, CH), 3.11-3.01 (m, 1H, CH), 2.40-2.32 (m, 1H, CH₂), 2.33-2.21 (m, 1H, CH₂), 2.01-1.78 (m, 4H, CH₂).

¹⁹⁷ W. Xudong, T. Richard, Angew. Chem., Int. Ed., **2000**, 39, 409.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 148.4 (Carom), 144.2 (Carom), 128.3 (Carom), 127.5 (Carom), 126.4 (Carom), 126.1 (Carom), 123.3 (Carom), 122.5 (Carom), 55.0 (CH), 49.0 (CH), 36.0 (CH₂), 35.4 (CH₂), 24.1 (CH₂). **MS**-EI *m/z* : 228 [M]+ (100%).

1-Methoxy-4-(2-phenylcyclopentyl)benzene

(II-6c)

Obtained according to Procedure L and isolated as a colorless oil (0.150g, 6.59mmol, 88%), eluent Cyclohexane :Et₂O 100:00 → 90 :10, rf: 0.35.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.12 (m, 5H, H_{arom}), 7.08-7.02 (m, 2H, H_{arom}), 6.81-6.73 (m, 2H, H_{arom}), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.11-3.03 (m, 2H, CH-CH), 2.32-2.18 (m, 2H, CH₂), 2.03-1.79 (m, 4H, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.8 (Carom), 144.7 (Carom), 136.5 (Carom), 128.3 (Carom), 128.3 (Carom), 127.5 (Carom), 125.9 (Carom), 113.7 (Carom), 55.2 (OCH₃), 54.1 (CH), 53.3 (CH), 35.5 (CH₂), 35.4 (CH₂), 24.5 (CH₂). **HRMS**-ASAP *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₁O: 253.1592; found: 253.1595.

(E)-Tert-Butyldimethyl((2-(pent-1-en-1-yl)cyclopentyl)methoxy)silane (II-11a) TBDMSO

Obtained according to Procedure L and isolated as a colorless oil (0.085 g, 0.30 mmol, 55%, dr 70 :30), eluent PE :Et₂O 95 :05 Rf :0.85.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.41-5.29 (m, 2H, CH=), 3.62 (dd, J = 9.9, 4.4 Hz, 0.7H, CH_AH_BOSi), 3.56 (dd, J = 9.9, 5.9 Hz, 0.3H, CH_AH_BOSi), 3.41 (dd, J = 9.9, 7.0 Hz, 1H, CH_AH_BOSi), 2.26-1.19 (m, 12H, CH-(CH₂)₃CH), 0.91-0.89 (m, 3H, CH₃), 0.89 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.03 (s, 2.1H, CH₃Si), 0.03 (s, 2.1H, CH₃Si), 0.03 (s, 0.9H, CH₃Si), 0.02 (s, 0.9H, CH₃Si).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)δ: dia majo 134.5 (CH=), 129.3 (CH=), 65.4 (<u>CH</u>₂OSi), 48.3 (CH), 45.5 (CH), 34.6 (CH₂), 33.5 (CH₂), 29.1(CH₂), 28.1 (CSi), 25.9 ((CH₃)₃), 24.1 (CH₂), 22.7 (CH₂), 13.6 (CH₃), -5.3 (CH₃Si), -5.3 (CH₃Si).

Tert-Butyl((2-(furan-3-yl)cyclopentyl)methoxy)dimethylsilane (II-11b)

TBDMSO²

Obtained according to Procedure L and isolated as a colorless oil (0.146 g, 0.52mmol, 40%, dr 97 :03), eluent cyclohexane 100%, Rf : 0.90.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ:** 7.35 (t, J = 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.23-7.21 (m, 1H, H_{arom}), 6.30 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 3.61 (dd, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H, CH_AH_BOSi), 3.48 (dd, J = 9.9, 6.3 Hz, 1H, CH_AH_BOSi), 2.68 (q, J = 8.4 Hz, 1H, CH_{Fur}), 2.07-1.49 (m, 7H, (CH₂)₃CH), 0.89 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.03 (s, 3H, CH₃Si), 0.02 (s, 3H, CH₃Si).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 142.7 (C_{arom}), 138.2 (C_{arom}), 109.9 (C_{arom}), 65.2 (CH₂OSi), 48.9 (<u>CH</u>CH₂OSi), 37.9 (CH), 34.4 (CH₂), 29.1 (CH₂), 25.9 (C-Si), 24.3 (CH₂), -5.3 (CH₃Si), -5.3 (CH₃Si).

Tert-Butyldimethyl((2-phenylcyclopentyl)methoxy)silane

(II-11c)



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.068g, 0.23mmol, 23%).

¹**H NMR (250 MHz, CDCl₃)** δ 7.61-6.96 (m, 5H, H_{arom}), 3.58 (dd, *J* = 9.9, 4.4 Hz, 1H, C<u>H</u>_AH_BOSi), 3.43 (dd, *J* = 9.9, 6.5 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_BOSi), 2.84-2.65 (m, 1H, C<u>H</u>Ph), 2.36-1.52 (m, 7H, CHCH₂CH₂CH₂), 0.88 (s, 9H, (CH₃)₃-CSi), -0.00 (s, 3H, CH₃Si), -0.01 (s, 3H, CH₃Si).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 146.0 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 125.9 (C_{arom}), 65.2 (CH₂OSi), 50.2 (<u>C</u>HCH₂OSi), 48.2 (CHPh), 35.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 26.0 ((<u>C</u>H₃)₃-CSi), 24.8 (CH₂), -5.25 (CH₃Si), 18.4 (C_qSi) - 5.28 (CH₃Si).

((1R,2R)-2-phenylcyclopentyl)methanol

(II-11c')

HO

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (70 mg, 0.39 mmol, 83%), eluent DCM Rf :0.24. $[\alpha]_D$ -18.8°(c 0.35, CH₂Cl₂), ee 96 %.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.34-7.16 (m, 5H, H_{arom}), 3.64 (dd, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_BOH), 3.51 (dd, *J* = 10.7, 6.9 Hz, 1H, C<u>H</u>_AH_BOH), 2.68 (td, *J* = 9.5, 7.7 Hz, 1H, C<u>H</u>Ph), 2.28-1.50 (m, 7H, C<u>H</u>₂CH₂CH₂CH, O<u>H</u>).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 145.4 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 66.2 (CH₂OH), 50.4 (<u>C</u>HCH₂OH), 49.3 (<u>C</u>HPh), 35.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 24.6 (CH₂).
MS-EI *m/z* : 176 [M]₊ (10%), [M-H₂O]⁺ (70%).

Tert-Butyl(((1R,2R)-2-(4-methoxyphenyl)cyclopentyl)methoxy)dimethylsilane (II-11d)

TBDMSO MeO

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.130 g, 0.45mmol, 63%), eluent PE :EA 100 :00 \rightarrow 95 :05, Rf : 0.96.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.07 (m, 2H, H_{arom}), 6.89-6.74 (m, 2H, H_{arom}), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.57 (dd, *J* = 9.9, 4.2 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BOSi), 3.40 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 1H, CH_AH_BOSi), 2.76-2.57 (m, 1H, CHPh), 2.11-1.53 (m, 7H, CHCH₂CH₂CH₂), 0.87 (s, 9H, (CH₃)₃), -0.00 (s, 3H, CH₃Si), -0.01 (s, 3H, CH₃Si).

¹³C NMR (63 MHz, CDCl₃) δ 157.8 (C_{arom}), 137.9 (C_{arom}), 130.3 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 113.7 (C_{arom}), 65.1 (CH₂OSi), 55.3 (CH), 50.2 (CH), 47.4 (CH₂), 35.9 (CH₂), 33.0 (\underline{C}_q CH₃) 29.5 (CH₂), 26.0 (CH₃), 24.6 (CH₂), - 5.2 (CH₃).

[(1R,2R)-2-(4-Methoxyphenyl)cyclopentyl]methanol

(II-11d')



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (63 mg, 0.31 mmol, 78%, dr >95:5) eluent cyclohexane :Et₂O 60 :40, ee 93% [α]_D : + 11.5 (c 1, CH₂Cl₂).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.21-7.07 (m, 2H, H_{arom}), 6.90-6.79 (m, 2H, H_{arom}), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (dd, *J* = 10.6, 5.2 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BOH), 3.49 (dd, *J* = 10.6, 6.7 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>OH), 2.63 (td, *J* = 9.6, 7.6 Hz, 1H, CHC_{arom}), 2.18-1.47 (m, 7H, CH₂CH₂CH₂CH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.1 (C_{arom}), 137.3 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 114.0 (C_{arom}), 66.2 (CH₂OH), 55.4 (OCH₃), 50.4 (<u>C</u>HCH₂OH), 48.6 (<u>C</u>HC_{arom}), 36.0 (CH₂), 29.4 (CH₂), 24.5 (CH₂).
HRMS-ASAP *m/z* [M]⁺ calcd for C₁₃H₁₈O₂: 206.1307; found: 206.1305.

(2-Benzyl-1-(phenylethynyl)cyclopentyl)benzene

(II-13b)



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.294g, 0.70mmol, 70%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.74-7.26 (m, 10H, H_{arom}), 7.24-7.01 (m, 5H, H_{arom}), 2.78 (dd, *J* = 13.5, 3.7 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BPh), 2.68 (dd, *J* = 13.4, 10.8 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>Ph), 2.49-2.39 (m, 1H, CH_A<u>H_B</u>C_q), 2.36 (ddd, *J* = 12.6, 8.5, 2.6 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BC_q), 2.25-1.76 (m, 5H, C<u>H₂CH₂CH</u>).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C_{arom}), 141.9 (C_{arom}), 131.8 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 92.3 (C=), 86.7 (C=), 54.5 (CH), 52.7 (C_q), 43.7 (CH₂), 37.4 (CH₂), 30.3 (CH₂), 22.2 (CH₂).

1-(2-(2-(Benzyloxy)ethyl)-1-(phenylethynyl)cyclopentyl)naphthalene (II-13c)



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.114g, 0.27mmol, 40%, dr : 93 :07), eluent cyclohexane :Et₂O 95:5.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.39-8.58 (m, 1H, H_{arom}), 7.90 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.72 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.60-7.20 (m, 13H, H_{arom}), 4.62 (d, J = 12.0 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BPh), 4.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>Ph), 3.77-3.68 (m, 2H, CH₂OBn), 3.02-2.91 (m, 2H, CH₂), 2.42 (dddd, J = 14.5, 8.9, 6.4, 2.7 Hz, 1H, CH), 2.24-2.07 (m, 3H, CH₂), 2.01-1.81 (m, 3H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 139.8 (C_{arom}), 138.8 (C_{arom}), 134.9 (C_{arom}), 132.1 (C_{arom}), 131.5 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 125.2 (C_{arom}), 125.1 (C_{arom}), 124.9 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 123.0 (C_{arom}), 94.2 (C≡), 85.4 (C≡), 73.0 (CH₂Ph), 69.6 (CH₂OBn), 50.2 (CH), 44.9 (CH₂), 42.4 (CH₂), 32.0 (CH₂), 30.3 (CH₂), 22.2 (CH₂). HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₃₂H₃₁O: 431.2375; found: 431.2376.

Tert-Butyl((6-(1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylcyclopentyl)hex-5-yn-1-yl)oxy)diphenylsilane (II-13d)



Obtained according to Procedure L and isolated as a white Solid (0.280 g, 0.49mmol, 90%), mp °= 45°C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.59 (m, 4H, H_{arom}), 7.46-7.30 (m, 8H, H_{arom}), 7.10-7.05 (m, 3H, H_{arom}), 7.01 (dd, *J* = 6.8, 3.0 Hz, 2H, H_{arom}), 6.88-6.67 (m, 2H, H_{arom}), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂OSi), 3.22 (dd, *J* = 11.7, 7.4 Hz, 1H, CHPh), 2.51-2.05 (m, 7H, CH₂C≡, CH₂CH₂CH₂), 1.99-1.89 (m, 1H, CH₂), 1.69-1.57 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂OSi), 1.07 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (C_{arom}), 140.2 (C_{arom}), 135.8 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 134.0 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 113.2 (C_{arom}), 86.7 (C=), 82.7 (C=) 63.4 (CH₂OSi), 58.3 (OCH₃), 55.2 (CHPh), 52.7 (<u>C</u>_q-C=), 43.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 30.4 (CH₂), 26.9 ((CH₃)₃), 25.5 (CH₂), 22.2 (CH₂), 19.2 (C_qSi), 18.7 (CH₂).

Tert-Butyl((6-((1R,2R)-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylcyclopentyl)hex-5-yn-1-yl)oxy)diphenylsilane (II-13d)

MeO TBDPSO

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.244g, 0.43mmol, 78%), eluent Cyclohexane :Et₂O 100:00 \rightarrow 95:05, Rf: 0.71. [α]_D= - 7°(c1, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.64 (m, 4H, H_{arom}), 7.46-7.27 (m, 8H, H_{arom}), 7.11-6.97 (m, 5H, H_{arom}), 6.84-6.75 (m, 2H, H_{arom}), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H, CH₂O), 3.22 (dd, *J* = 11.7, 7.4 Hz, 1H, CHPh), 2.43-2.06 (m, 7H, CH₂-C=, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.01-1.86 (m, 1H, CH₂), 1.70-1.53 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂OSi), 1.06 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (C_{arom}), 140.2 (C_{arom}), 135.8 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 134.0 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 113.2 (C_{arom}), 86.7 (C=), 82.7 (C=), 63.4 (CH₂OSi), 58.3 (OCH₃), 55.2 (CHPh), 52.7 (C_qC=), 43.4 (CH₂), 31.8 (CH₂), 30.4 (CH₂), 26.9 ((CH₃)₃), 25.5 (CH₂), 22.2 (CH₂), 19.2 (C_qSi), 18.7 (CH₂).

((1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylcyclopentyl)ethynyl)trimethylsilane (II-13f)



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (125 mg, 84%, dr 94:6), eluent cyclohexane :Et₂O 90:10.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.27 (m, 2H, H_{arom}), 7.17-6.98 (m, 5H, H_{arom}), 6.83-6.74 (m, 2H, H_{arom}), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (dd, *J* = 11.6, 7.3 Hz, 1H, CH-Ph), 2.43-2.29 (m, 3H, CH₂), 2.23-2.07 (m, 2H, CH₂), 2.02-1.90 (m, 1H, CH₂), 0.16 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.2 (C_{arom}), 139.8 (C_{arom}), 135.0 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 113.4 (C_{arom}), 109.5 (C=), 91.0 (C=), 58.8 (OCH₃), 55.3 (CH), 53.7 (C_q), 43.1 (CH₂), 30.5 (CH₂), 22.5 (CH₂), 0.2 (CH₃).

HRMS-ESI *m*/z [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₉OSi: 349.1988; found: 349.1989.

1-(1-(4-(Benzyloxy)but-1-yn-1-yl)-2-phenylcyclopentyl)-4-methoxybenzene (II-13g)

BnÓ

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (145 mg, 76%, dr >95:5) eluent cyclohexane :Et₂O 90:10.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.29 (m, 7H, H_{arom}), 7.16-6.98 (m, 5H, H_{arom}), 6.83-6.72 (m, 2H, H_{arom}), 4.55 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.65-3.55 (m, 2H, OCH₃), 3.25 (dd, *J* = 11.7, 7.2 Hz, 1H, CHPh), 2.57 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, C≡CCH₂), 2.45-1.87 (m, 6H, CH₂CH₂CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.0 (C_{arom}), 140.2 (C_{arom}), 138.3 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 113.3 (C_{arom}), 83.9 (C≡), 83.5 (C≡), 73.0 (OCH₂Ph), 69.1 (CH₂OBn), 58.5 (OCH₃), 55.3 (CHPh), 52.8 (<u>C</u>_qC≡), 43.3 (CH₂), 30.5 (CH₂), 27.0 (CH₂), 22.4 (CH₂), 20.5 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₂₉H₃₁O₂: 411.2324; found: 411.2329.

Trimethyl((2-phenyl-1-(thiophen-2-yl)cyclopentyl)ethynyl)silane (II-13h)



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a yellow oil (0.120, 0.37mmol, 90%), eluent Cyclohexane :Et₂O 100:00 \rightarrow 95:05, rf: 0.85.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.16 (m, 3H, H_{arom}), 7.15-7.10 (m, 3H, H_{arom}), 6.89-6.83 (m, 1H, H_{arom}), 6.85-6.80 (m, 1H, H_{arom}), 3.24 (dd, J = 11.7, 7.4 Hz, 1H, CHPh), 2.50 (dddd, J = 12.4, 8.8, 3.2, 1.1 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BCH), 2.43-2.29 (m, 2H, CH₂), 2.22-2.10 (m, 2H, CH₂), 2.04-1.92 (m, 1H, CH₂), 0.16 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 148.5 (C_{arom}), 139.2 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 124.8 (C_{arom}), 123.3 (C_{arom}), 108.2 (C≡), 90.2 (C≡), 60.1 (CH-Ph), 51.7 (Cq), 44.7 (CH₂), 30.3 (CH₂), 21.9 (CH₂), 0.0 ((CH₃)₃).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₅SSi: 325.1446; found: 325.1448.

2-{[(1SR,2SR)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylcyclopentyl]ethynyl}thiophene (II-13i)



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a yellow oil (0.22 g, 0.61 mmol, 58%, dr 89 :11), eluent Cyclohexane :Et₂O 100:00 \rightarrow 95:05, Rf: 0.67.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.31 (m, 2H, H_{arom}), 7.23-7.07 (m, 5H, H_{arom}), 6.97 (dd, *J* = 5.2, 3.6 Hz, 1H, H_{arom}), 6.88-6.82 (m, 2H, H_{arom}), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (dd, *J* = 11.7, 7.3 Hz, 1H, CHPh), 2.52-2.40 (m, 3H, CH₂), 2.27-1.96 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.2 (C_{arom}), 139.8 (C_{arom}), 135.0 (C_{arom}), 131.0 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 113.5 (C_{arom}), 96.9 (CH₂C_qC=), 80.3 (thio-C=), 59.2 (OCH₃), 55.3 (CHPh), 53.8 (C_qC=), 42.9 (CH₂), 30.6 (CH₂), 22.6 (CH₂). HRMS-ASAP *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₃OS: 359.1470; found: 359.1471.

((6-((1S,2S)-2-benzyl-1-(4-methoxyphenyl)cyclopentyl)hex-5-yn-1-yl)oxy)(tert-butyl)diphenylsilane (II-13j)



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a yellow oil (225 mg, 0.37 mmol, 87%), eluent Cyclohexane :Et₂O 100 :00 \rightarrow 90 :10, Rf : 0.91. dr >95:5, ee 96% ; [α]_D-15.3°(c 0.9, CH₂Cl₂).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.70-7.65 (m, 4H, H_{arom}), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{arom}), 7.44-7.32 (m, 6H, H_{arom}), 7.21-7.08 (m, 3H, H_{arom}), 7.06-6.98 (m, 2H, H_{arom}), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{arom}), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.73 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂OSi), 2.63 (dd, *J* = 13.4, 3.5 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 2.52 (dd, *J* = 13.5, 10.9 Hz, 1H,
C<u>H</u>_AH_BPh), 2.36 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 6H), 1.06 (s, 9H, ((CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.1 (C_{arom}), 142.2 (C_{arom}), 136.0 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 134.1 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 113.6 (C_{arom}), 86.0 (C_qC=), 82.6 (CH₂C=), 63.6 (CH₂OSi), 55.3 (OCH₃), 54.2 (CHCH₂Ph), 51.5 (C_qC=), 43.8 (CH₂), 37.3 (CH₂), 32.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 27.0 ((CH₃)₃), 26.0 (CH₂), 21.9 (CH₂), 19.3 (C_qSi), 18.9 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]₊ calcd for C₄₁H₄₉O₂Si: 601.3502; found: 601.3502.



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a yellow oil (0.13 g, 0.32mmol, 65%), eluent cyclohexane : Et_2O 90:10, Rf : 0.85.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.30 (m, 6H, H_{arom}), 7.24-7.15 (m, 7H, H_{arom}), 6.94-6.91 (m, 2H, H_{arom}), 4.56 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 4.54 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 4.27 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.35 (dd, *J* = 11.7, 7.6 Hz, 1H, CHPh), 2.58 (ddd, *J* = 12.8, 8.3, 3.2 Hz, 1H, C_qCH_AH_B), 2.49-2.39 (m, 2H, CH₂), 2.29-2.16 (m, 2H, CH₂), 2.09-1.99 (m, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 148.8 (C_{arom}), 139.4 (C_{arom}), 137.7 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 124.6 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 88.8 (C_q-<u>C</u>=), 81.8 (CH₂-<u>C</u>=), 71.1 (CH₂-Ph), 59.8 (CH₂), 57.6, 51.04, 45.1, 30.4, 22.0. HRMS-ESI *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₅OS: 373.1626; found: 373.1628.



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.130g, 0.41 mmol, 62%), eluent Cyclohexane:Et₂O 100:00 \rightarrow 60:40, Rf: 0.40.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.49 (m, 2H, H_{arom}), 7.48-7.22 (m, 8H, H_{arom}), 4.66 (s, 2H), 4.32 (s, 2H, CH₂OBn), 3.79 (dd, *J* = 11.1, 6.3 Hz, 1H, CH_AH_BOH), 3.71 (dd, *J* = 11.2, 6.5 Hz, 1H, CH_AH_BOH), 2.48 (ddt, *J* = 10.2, 8.1, 6.4 Hz, 1H, CHCH₂OH), 2.25 (ddd, *J* = 12.9, 8.0, 3.6 Hz, 1H, C_qCH_AH_BCH₂), 2.21-1.70 (m, 5H, CH_AH_BCH₂CH₂CH₂), 1.49 (br s, 1H, OH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C_{arom}), 137.6 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 88.8 (C_q-<u>C</u>=), 82.5 (CH₂<u>C</u>=), 71.6 (OCH₂Ph), 64.8 (CH₂OH), 57.7 (CH₂OBn), 53.9 (CH), 50.4 (<u>C</u>qCH₂), 44.5 (CH₂), 28.0 (CH₂), 22.9 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₄O₂Na: 343.1674; found: 343.1677.

1-((-2-(3-(Benzyloxy)propyl)-1-(4-fluorophenyl)cyclopentyl)ethynyl)-4-methylbenzene

(II-13m)



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.152, 0.35mmol, 66%), dr 96 :04. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.55 (m, 2H, H_{arom}), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{arom}), 7.35-7.27 (m, 5H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{arom}), 7.05-6.99 (m, 2H, H_{arom}), 4.44 (s, 2H, PhC<u>H</u>₂O), 3.39 (br t, J = 6.4 Hz, 2H, C<u>H</u>₂OBn), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.33-2.00 (m, 5H, CH₂CH₂CH), 1.92-1.41 (m, 5H, C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂C<u>H</u>₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.4 (C_{arom}), 160.5 (C_{arom}), 139.6 (C_{arom}), 139.5 (C_{arom}), 138.6 (C_{arom}), 137.8 (C_{arom}), 131.5 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 120.8 (C_{arom}), 114.9 (C_{arom}), 114.8 (C_{arom}), 91.2 (C≡), 86.6 (C≡), 72.8 (PhCH₂O), 70.6 (CH₂O), 52.4 (CH₂), 52.1 (C_q), 44.0 (CH), 30.3 (CH₂), 28.6 (CH₂), 27.4 (CH₂), 22.2 (CH₂), 21.4 (CH₃). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -117.21 - -117.31 (m).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₃₀H₃₂FO: 427.2437; found: 427.2439.

((2-(3-(benzyloxy)propyl)-1-butylcyclopentyl)ethynyl)benzene (II-13n)



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.124g, 0.32mmol, 74%, dr : 86 :14), eluent Cyclohexane:Et₂O 100:00 \rightarrow 90:10, Rf: 0.85.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.18 (m, 10H, H_{arom}), 4.53 (d, J = 12.1 Hz, 1H, OCH_AH_BPh), 4.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH_AH_BPh), 3.50 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.05 (ddd, J = 11.8, 8.0, 3.1 Hz, 1H, CH₂CH), 1.95-1.31 (m, 15H), 1.26 (td, J = 12.5, 4.3 Hz, 1H, CHCH₂CH₂CH₂CH₂OBn), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.8 (C_{arom}), 131.6 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 124.6 (C_{arom}), 94.6 (C≡), 83.6 (C≡), 73.0 (CH₂Ph), 71.0 (CH₂OBn), 50.3 (CH), 47.2 (C_Q), 40.0 (CH₂), 39.9 (CH₂), 30.7 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.3 (CH₂), 23.4 (CH₂), 21.9 (CH₂), 14.3 (CH₃).

MS-EI *m*/*z* 283([M-CH₂Ph]⁺, 18%); 91([CH₂Ph]⁺.

1-((1R,2R)-1-(4-(Benzyloxy)but-1-yn-1-yl)-2-(3-benzyloxy)propyl)cyclopentyl)-4-methoxybenzene (II-13o)

MeO OBn BnO

240 | Page

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (0.235g, 0.49mmol, 77%, dr 92 :8), eluent Cyclohexane:Et₂O 100:00 \rightarrow 90:10, Rf: 0.30.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 2H, H_{arom}), 7.38-7.26 (m, 10H, H_{arom}), 6.81 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, H_{arom}), 4.57 (s, 2H, CH₂Ph), 4.41 (s, 2H, CH₂Ph), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (td, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.37-3.30 (m, 2H, CH₂OBn), 2.61 (td, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 2H, CH₂CH₂OBn), 2.14-2.07 (m, 1H, CH), 2.05-1.70 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.60-1.55 (m, 3H, CH₂CH₂), 1.45-1.33 (m, 3H, CH₂CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (C_{arom}), 136.1 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 113.4 (C_{arom}), 83.6 (C≡), 82.4 (C≡), 72.9 (CH₂Ph), 72.7 (CH₂Ph), 70.7 (CH₂OBn), 69.3 (CH₂OBn), 55.2 (CH₂), 51.7 (CH₂), 51.4 (CH₂), 43.8 (CH), 30.1 (CH₂), 28.6 (CH₂), 27.2 (CH₂), 22.0 (CH₂), 20.4 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₃₃H₃₉O₃: 483.2899; found: 483.2900.

(3bSR,6aRS)-3-[(benzyloxy)methyl]-3b-phenyl-3b,4,5,6,6a,7-hexahydrocyclopenta[3,4]pyrrolo[1,2-c][1,2,3]triazole. (II-15)



To a solution of **II-13m** (0.277 g, 0.7 mmol) in DMF (2.5 mL) was added a NaN₃ (137 mg, 2.1 mmol). The resulting solution was stirred overnight at 70°C. To the addition of a AcOEt (5 mL), brine (2.5 mL) and water (2.5 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/Et₂O to give **II-15** a colorless oil (0.134 g, 0.39 mmol, 56%), eluent PE:Et₂O 100:00 \rightarrow 60:40, Rf: 0.09.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.34-7.11 (m, 10H, H_{arom}), 4.63 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, PhCH_AH_BO), 4.60 (dd, *J* = 12.0, 7.9 Hz, 1H, CH_AH_BN). 4.53 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, PhCH_AH_BO), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH_AH_BO), 4.46 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH_AH_BO), 4.20 (dd, *J* = 12.2, 2.4 Hz, 1H, CH_AH_BN), 3.54-3.44 (m, 1H, CHCH₂N), 2.57-2.48 (m, 1H, CH₂CH), 2.28 (ddd, *J* = 13.1, 9.8, 6.6 Hz, 1H, C_qCH₂CH₂), 2.24-2.16 (m, 1H, CH₂), 1.95 (dtt, *J* = 13.0, 6.6, 4.2 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂), 1.80-1.73 (m, 1H, CH₂), 1.59 (dtt, *J* = 12.8, 9.7, 6.3 Hz, 1H, CH₂CH₂CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 146.0 (C_{arom}), 144.0 (PhC_q<u>C</u>=), 138.0 (C_{arom}), 137.2 (CH₂<u>C</u>=), 128.8 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 72.2 (OCH₂Ph), 63.2 (CH₂OBn), 58.0 (<u>C</u>HCH₂N), 56.4 (<u>C</u>_qPh), 53.4 (<u>C</u>H₂N), 39.7 (CH₂), 34.9 (CH₂), 27.0 (CH₂). MS-EI m/z : 318 [M+H-N₂]⁺ (45%).

Tert-Butyl({2-[methoxy(phenyl)methyl]pentyl}oxy)diphenylsilane.



To a solution of **II-8d** (0.120 g, 0.27 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added $Cp_2Zr(H)Cl$ (83 mg, 0.324 mmol). The resulting solution was stirred in the dark until a clear yellow solution was obtained (ca 20-30 min)

at room temperature. Water (4 mL) was added and the mixture was vigorously stirred for 30 min. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the corresponding product. dr : 67 :33.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.27 (m, 15H, H_{arom}), 4.44 (d, J = 6.0 Hz, 0.3H, C<u>H</u>OCH₃), 4.30 (d, J = 8.0 Hz, 0.7H, C<u>H</u>OCH₃), 4.01 (dd, J = 10.0, 3.8 Hz, 0.7H, C<u>H_A</u>H_BOSi), 3.62 (dd, J = 10.1, 6.4 Hz, 0.3H, C<u>H_A</u>H_BOSi), 3.61 (dd, J = 10.0, 4.3 Hz, 0.7H, CH_A<u>H_B</u>OSi), 3.43 (dd, J = 10.2, 4.1 Hz, 0.3H, CH_A<u>H_B</u>OSi), 3.24 (s, 1H, OCH₃), 3.16 (s, 2H, OCH₃), 1.88-1.64 (m, 1H, C<u>H</u>CHOCH₃), 1.54-1.15 (m, 4H, C<u>H₂CH₂</u>CH₃), 1.10 (s, 6H, (CH₃)₃CSi), 1.08 (s, 3H, (CH₃)₃CSi), 0.74 (2 t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.5 (C_{arom}), 140.8 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 133.9 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 83.9 (CHOMe), 83.7 (CHOCH₃), 62.9 (CH₂OSi), 61.7 (CH₂OSi), 57.4 (OCH₃), 56.7 (OCH₃), 48.1 (CHCHOCH₃), 46.7 (CHCHOCH₃), 28.8 (CH₂CH₂CH), 28.0 (CH₂CH₂CH), 27.1 ((CH₃)₃), 27.0 ((CH₃)₃), 20.8 (CH₂CH₃), 20.3 (CH₂CH₃), 19.5 (C(CH₃)₃), 19.4 (C (CH₃)₃), 14.4 (CH₃), 14.3 (CH₃).

({5-Bromo-2-[methoxy(phenyl)methyl]pentyl}oxy)(tert-butyl)diphenylsilane.

OMe Ph OTBDPS Br

To a solution of **II-8d** (0.190 g, 0.43 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) was added Cp₂Zr(H)Cl (0.144 g, 0.56 mmol). The resulting solution was stirred in the dark until a clear yellow solution was obtained (ca 20-30 min) at room temperature, then NBS (0.076 g, 0.43 mmol) was added. The stirring was continued for 20 min room temperature. Water (10mL) was added and the mixture was vigorously stirred for 30 min. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of cyclohexane/Et₂O (100 :00 \rightarrow 90 :10) to give the corresponding product.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.27 (m, 15H, H_{arom}), 4.38 (d, *J* = 6.2 Hz, 0.3H, C<u>H</u>OCH₃), 4.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.7H, C<u>H</u>OCH₃), 4.00 (dd, *J* = 10.2, 4.1 Hz, 0.7H, C<u>H</u>_AH_BOSi), 3.62 (dd, *J* = 10.2, 4.2 Hz, 0.7H, CH_A<u>H</u>_BOSi), 3.58 (dd, *J* = 10.3, 5.4 Hz, 0.3H, C<u>H</u>_AH_BOSi), 3.40 (dd, *J* = 10.3, 4.1 Hz, 0.3H, CH_A<u>H</u>_BOSi), 3.23 (s, 1H, OCH₃), 3.21-3.14 (m, 2H, CH₂Br), 3.15 (s, 2H, OCH₃), 1.88-1.15 (m, 5H, CH₃OCHC<u>HCH₂CH₂</u>), 1.11 (s, 6H, (CH₃)₃CSi), 1.09 (s, 3H, (CH₃)₃CSi).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.0 (C_{arom}), 140.4 (C_{arom}), 135.8 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 135.7 (C_{arom}), 135.4 (C_{arom}), 134.9 (C_{arom}), 133.8 (C_{arom}), 129.8 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 83.7 (<u>C</u>HO), 83.7 (<u>C</u>H), 62.9 (CH₂OSi), 61.8 (CH₂OSi), 57.3 (OCH₃), 56.8 (OCH₃), 47.7 (<u>C</u>HCH₂OSi), 46.5 (<u>C</u>HCH₂OSi), 34.0 (CH₂Br), 33.9 (CH₂Br), 31.1 (<u>C</u>H₂CH₂Br), 30.7 (<u>C</u>H₂CH₂Br), 27.1 ((CH₃)₃), 27.1 ((CH₃)₃), 25.8 (<u>C</u>H₂CHCHOCH₃), 25.3 (<u>C</u>H₂CHCHOCH₃), 19.5 (C_qSi), 19.4 (C_qSi).

{[1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylpent-4-en-1-yl]oxy}trimethylsilane



To a solution of **1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylpent-4-en-1-one** (6 mmol) in MeOH (15 mL) was added NaBH₄ (184 mg, 4.83 mmol) by portions at room temperature. The resulting solution was stirred for 2 h at room temperature, then brine (10 mL) and water (10 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The residue was diluted with CH_2Cl_2 (10 mL), then imidazole (0.62 g, 9 mmol) and TMSCl (0.92 mL, 7.2 mmol) were successively added at 0°C. The resulting solution was stirred for 3 h at room temperature. Then a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL) and water (10 mL) were successively added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 15 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **II-1a** as a colorless oil (1.06 g, 5.88 mmol, 98%, dr 88:12).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.28-6.69 (m, 9H, H_{arom}), 5.57 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, CH=), 4.90 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.84 (ddt, *J* = 10.2, 2.3, 1.2 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.71 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, CHOSi), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.84 (dt, *J* = 9.4, 6.1 Hz, 1H, CHPh), 2.37-2.31 (m, 2H, CH₂), -0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (C_{arom}), 141.5 (C_{arom}), 137.1 (CH=), 135.8 (C_{arom}), 135.2 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}), 115.8 (CH₂=), 113.1 (C_{arom}), 78.2 (CHOSi), 55.2 (OCH₃), 54.4 (CHPh), 36.1 (CH₂), -0.0 (Si(CH₃)₃).

HRMS-ASAP *m*/z [M-OTMS]⁺ calcd for C₁₈H₁₉O: 251.1436; found: 251.1437.





To solution of **II-13g** (75 mg, 0.18 mmol) in MeOH (3 mL) was and Pd/C (10%, 30 mg) was stirred for 4 h at room temperature under an atmosphere of hydrogen. The mixture was filtered through a plug celite, and washed with MeOH. The filtrate concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of cyclohexane :Et₂O 50:50, to give **II-14** as a colorless oil (41 mg, 0.12 mmol, 68%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.17 (m, 3H, H_{arom}), 7.11-7.01 (m, 4H, H_{arom}), 6.85-6.78 (m, 2H, H_{arom}), 4.10 (br s, 1H, OH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (td, *J* = 6.7, 3.0 Hz, 2H, CH₂OH), 3.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CHPh), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.08-1.79 (m, 5H), 1.43-1.20 (m, 4H), 1.12-1.02 (m, 1H), 0.89-0.76 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.4 (C_{arom}), 142.4 (C_{arom}), 139.5 (C_{arom}), 129.4 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 113.3 (C_{arom}), 63.2 (CH₂OH), 58.6 (CH), 55.2 (O CH₃), 53.0 (CH), 36.1 (CH₂), 35.2 (CH₂), 32.9 (CH₂), 31.0 (CH₂), 23.1 (CH₂), 21.1 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₉O₂: 325.2168; found: 325.2172.

Partie expérimentale, chapitre III

General procedure for the synthesis of Weinreb's amides III-1



Procedure A : To solution of diisopropylamine (0.75 mL, 5.34 mmol) in THF (15 mL) was added *n*-BuLi (2.16 M in hexane, 2.26 mL, 4.90 mmol) at -78°C. The resulting solution was stirred for 15 min at -78°C. Then ester (4,45 mmol) was added The resulting solution was stirred for 45 min at -78°C, then allylbromide was added. The resulting solution was stirred 2 h at -78°C then warmed to rt. Prior to the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 15 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/Et₂O.

Procedure B : To a solution of allylester (1.80 mmol) in THF (8 mL) and CH₃NH(OCH₃).HCl (0.337 g, 3.80 mmol) was slowly added a solution of *i*-PrMgCl (2 M in hexanes, 3.6 mL, 7.2 mmol) at 0°C. The stirring was continued for 1 h at 0°C, then a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL) and water (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/EA to give **III-1**.

Procedure C : To a solution of *n*-BuLi (2.3 M in hexanes, 9.56 mL, 22.0 mmol) in THF (40 mL) was slowly added a solution of acid (1.5 g, 11 mmol) in THF (15 mL) at -78°C. The resulting solution was stirred for 45 min at -78°C, then allylbromide (3.8 mL, 44.0 mmol) was added dropwise. The stirring was continued for 16 h at room temperature prior to the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 15 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AE to give acid acid

Procedure D : To a solution of acid (9.66 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) were successively added EDCI (2.4 g, 12.56 mmol) and DMAP (122 mg, 1 mmol) at 0°C. The resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. Then a solution of $CH_3NH(OCH_3)$.HCl (1.319 g, 13.52 mmol) and Et_3N (2.02 mL) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 24 h at room temperature then brine (5 mL) and water (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced

pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/EA or PE/Et_2O to give **III-1**.

Ethyl (E)-2-allyl-5-phenylpent-4-enoate (III-Aa)

Obtained according to **Procedure A** and isolated as a colorless oil (0.903 g, 3.69 mmol, 70%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 90 :10, rf: 0.80.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.37-7.26 (m, 4H, H_{arom}), 7.23-7.18 (m, 1H, H_{arom}), 6.43 (d, J = 15.8 Hz, 1H, PhC<u>H</u>=), 6.15 (dt, J = 15.7, 7.1 Hz, 1H, PhCH=C<u>H</u>), 5.78 (ddt, J = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.09 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B=), 5.05 (dq, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 2.60 (tt, J = 7.8, 5.9 Hz, 1H, CHCO₂), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.31 (dt, J = 14.1, 6.5 Hz, 1H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.9 (CO), 137.5, 135.4, 132.3, 128.6, 127.3, 127.1 (CH=), 126.2, 117.1, 60.4, 45.4, 36.0, 35.2, 14.4 (CH₃).

Methyl 2-(3-(benzyloxy)propyl)pent-4-enoate (III-Ab)



Obtained according to **Procedure A** and isolated as a colorless oil (780 mg, 2.98 mmol, 67%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.55.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.25 (m, 5H, H_{arom}), 5.73 (ddt, J = 17.2, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.05 (dq, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H, C<u>H_AH_B=</u>), 5.01 (ddt, J = 10.2, 2.1, 1.1 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>=), 4.49 (s, 2H, CH₂Ph), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (dt, J = 6.1, 3.0 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.51-2.42 (m, 1H, C<u>H</u>CO₂Me), 2.37 (dddt, J = 14.1, 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BCH=), 2.24 (dddt, J = 14.2, 7.1, 5.8, 1.3 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>CH=), 1.78-1.53 (m, 4H, CH₂CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176.0 (CO), 138.6 (C_{arom}), 135.4 (CH=), 128.4 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 116.9 (CH₂=), 72.9 (CH₂Ph), 70.0 (CH₂OBn), 51.5 (OCH₃), 45.1 (<u>C</u>HCO₂Me), 36.6 (CH<u>C</u>H₂), 28.5 (CH₂), 27.6 (CH₂).

Methyl 2-allyl-5-methylhexanoate (III-Ac)

MeO₂C

Obtained according to Procedure A and isolated as a colorless oil (552 mg, 3.01 mmol, 90%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (ddt, J = 16.9, 10.1, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.07 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.04-4.99 (m, 1H, CH_AH_B=), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 2.49-2.20 (m, 3H), 1.68-1.45 (m, 3H), 1.22-1.12 (m, 2H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃CH), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 1H).

2-(4-Methoxyphenyl)pent-4-enoic acid (III-Ca)



Obtained according to **Procedure C** and isolated as a colorless oil (1.75 g, 8.50 mmol, 77%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.25.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 10.65 (s, 1H, CO₂H), 7.26-7.22 (m, 2H, H_{arom}), 6.90-6.83 (m, 2H, H_{arom}), 5.72 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.08 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CHPMP), 2.80 (dt, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.51 (dt, *J* = 14.1, 6.9 Hz, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179.8 (CO₂H), 159.0 (C_{arom}), 135.0 (CH=), 130.4 (C_{arom}), 129.9 (C_{arom}), 129.1, 117.2 (C_{arom}), 114.1 (CH₂), 55.2 (OCH₃), 50.4 (CHPh), 37.0 (CH₂).

2-Benzylpent-4-enoic acid (III-Cb)

HO₂C Ph

Obtained according to **Procedure C** and isolated as a colorless oil (0.27 g, 1.42 mmol, 67%), rf 0.10 (PE/Et_2O , 80:20).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.14 (s, 1H, CO₂H), 7.37-7.17 (m, 5H, C_{arom}), 5.81 (ddt, J = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.15-5.07 (m, 2H, CH₂=), 3.04-2.94 (m, 1H, CH₂Ph), 2.86-2.76 (m, 2H, CHC<u>H₂Ph)</u>, 2.46-2.37 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.37-2.26 (m, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 181.3 (CO₂H), 138.9 (C_{arom}), 134.8 (CH=), 129.0 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.4, 126.6 (C_{arom}), 117.6 (CH₂=), 47.1 (<u>C</u>HCO), 37.4 (CH₂Ph), 35.7 (<u>C</u>H₂CH=).

2-(Thiophen-2-yl)pent-4-enoic acid (III-Cc)

HO

Obtained according to **Procedure C** and isolated as a colorless oil (1.78 g, 10.60 mmol, 97%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 60 :40, rf: 0.86.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.23 (dd, *J* = 5.1, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.00 (dd, *J* = 3.6, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 6.98-6.95 (m, 1H, H_{arom}), 5.76 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.13 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, C<u>H_AH_B=</u>), 5.06 (dt, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>=), 3.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, C<u>H</u>CO₂H), 2.84 (dt, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>CH=), 2.62 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H, C<u>H_AH_B</u>CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 178.7 (CO), 139.9 (C_{arom}), 134.3 (CH=), 126.8 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 125.0 (C_{arom}), 118.0 (CH₂=), 46.7 (CH), 38.3 (CH₂).

2-(4-Fluorophenyl)pent-4-enoic acid (III-Cd)



Obtained according to **Procedure C** and isolated as a colorless oil (762 mg, 3.93 mmol, 81%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 60 :40, rf: 0.80.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.29 (ddd, *J* = 9.2, 5.0, 2.1 Hz, 2H, H_{arom}), 7.02 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, H_{arom}), 5.70 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.08 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.02 (dt, *J* = 10.2, 1.5 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.64 (td, *J* = 7.7, 2.1 Hz, 1H, CH), 2.81 (dt, *J* = 14.7, 7.5 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.51 (dt, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179.8 (CO₂H), 162.3 (d, J = 246.2 Hz, C_{arom}), 134.6 (CH=), 133.5 (d, J = 3.3 Hz, C_{arom}), 129.8 (d, J = 8.1 Hz, C_{arom}), 117.6 (CH₂=), 115.7 (d, J = 21.5 Hz, C_{arom}), 50.7 (CH), 37.2 (CH₂). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -114.90 (m).

2-(2-Bromophenyl)pent-4-enoic acid (III-Ce)



Obtained according to **Procedure C** and isolated as a colorless oil (2.220 g, 8.71 mmol, 87%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.67.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 11.02 (br s, 1H, CO₂H), 7.58 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.38 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.30 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.13 (td, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 5.76 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.08 (dq, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.02 (dq, *J* = 10.0, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CHCO), 2.80 (dddt, *J* = 14.5, 8.0, 6.7, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.55 (dtt, *J* = 14.2, 7.0, 1.4 Hz, 1H, CH_AH_BCH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 178.4 (CO), 137.5 (C_{arom}), 134.5 (CH=), 133.2 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 125.1 (C_{arom}), 117.7 (CH₂=), 49.7 (CH), 36.8 (CH₂).

(S)-N-Methoxy-N-methyl-2-phenylpent-4-enamide

```
(III-1a)
```

_OMe

Obtained according to **Procedure B** and isolated as a colorless oil (1.57 g, 7.17 mmol, 74%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.45. [α]_D + 95 (c 1.07, CHCl₃).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.37-7.18 (m, 5H, H_{arom}), 5.74 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.05 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.01-4.94 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.14-3.97 (m, 1H, CHPh), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.15 (s, 3H, NCH₃), 2.84 (ddd, *J* = 14.1, 8.4, 7.0 Hz, 1H, CH_AH_B), 2.46 (dtt, *J* = 14.0, 6.9, 1.4 Hz, 1H, CH_AH_B).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 139.7 (C_{arom}), 136.2 (CH=), 128.6 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 116.6 (CH₂=), 61.3 (OCH₃), 47.7 (CHPh), 38.3 (CH₂), 32.3 (NCH₃).

(E)-2-Allyl-N-methoxy-N-methyl-5-phenylpent-4-enamide (III-1b)

Obtained according to **Procedure B** and isolated as a colorless oil (540 mg, 2.09 mmol, 80%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.38-7.18 (m, 5H, H_{arom}), 6.45 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, PhCH=), 6.19 (dt, *J* = 15.8, 7.3 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHPh), 5.81 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.1 Hz, 1H, CH=), 5.11 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, =C<u>H_AH_B</u>), 5.05 (ddt, *J* = 10.1, 2.0, 1.0 Hz, 1H, =CH_A<u>H_B</u>), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.20 (s, 3H, CH₃N), 3.10 (br s, 1H, CHCO), 2.56 (dt, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 2.47 (dt, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 1H), 2.40 (dt, *J* = 13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.29 (dt, *J* = 13.7, 6.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (CO), 137.6 (C_{arom}), 135.9 (PhCH=), 132.0 (<u>C</u>H=CH₂), 128.6 (C_{arom}), 127.7 (<u>C</u>H=CHPh), 127.1 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}), 116.8 (CH₂=), 61.7 (OCH₃), 41.1 (CH), 36.4 (CH₂), 35.6 (CH₂), 32.3 (br s, CH₃N).

HRMS ESI *m*/*Z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₂NO₂: 260.1651; found: 260.1654.

(R)-2-(3-Benzyloxy)propyl)-N-methoxy-N-methylpent-4-enamide (III-1c)



Obtained according to **Procedure B** and isolated as a colorless oil (0.25 g, 0.86 mmol, 63%), eluent PE:AE 100:00 \rightarrow 80:20, rf: 0.25, [α]_D : + 2° (c 1, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.26 (m, 5H, H_{arom}), 5.75 (ddt, J = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H, C<u>H</u>=), 5.05 (dq, J = 17.0, 1.6 Hz, 1H, =C<u>H_AH_B</u>), 4.99 (ddt, J = 10.1, 2.0, 1.0 Hz, 1H, =CH_A<u>H_B</u>), 4.48 (q, J = 2.4 Hz, 2H, C<u>H₂</u>Ph), 3.63 (s, 3H, CH₃O), 3.45 (qt, J = 9.1, 6.1 Hz, 2H, C<u>H₂OBn</u>), 3.17 (s, 3H, CH₃N), 2.38 (dddt, J = 13.8, 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H, C<u>H_AH_BCH=</u>), 2.18 (ddd, J = 13.6, 7.3, 6.0 Hz, 1H, CH_A<u>H_BCH=</u>), 1.73-1.50 (m, 5H, CHCH₂CH₂-CH₂OBn).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.5 (CO), 136.0 (CH=), 128.3 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 116.5 (CH₂), 72.9 (CH₂Ph), 70.2 (CH₂OBn), 61.4 (CH₃O), 40.5 (CHCO), 36.9 (<u>C</u>H₂CH=), 28.7 (CH₂), 27.7(CH₂). HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₅NO₃: 292.1913; found: 292.1915.

2-Allyl-N-methoxy-N,5-dimethylhexanamide (III-1d)

`N__OMe

Obtained according to Procedure B and isolated as a colorless oil (579 mg, 2.72 mmol, 92%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (ddt, J = 17.0, 9.9, 7.1 Hz, 1H, =CH), 5.04 (dq, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H, =CH_AH_B), 4.97 (m, 1H, =CH_AH_B), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.17 (s, 3H, CH₃N), 2.86 (s, 1H, CHCO), 2.36 (dt, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.17 (dt, J = 13.7, 6.6 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.18-1.00 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177.4 (CO), 136.4 (CH=), 116.4 (CH₂=), 61.5 (OCH₃), 41.0, 36.9, 36.7, 30.1, 28.3, 22.7, 22.6.

HRMS ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₂₄NO₂: 214.1807; found: 214.1806.

2-Benzyl-N-methoxy-N-methylpent-4-enamide (III-1e)

Obtained according to **Procedure D** and isolated as a colorless oil (0.355 g, 1.52 mmol, 64%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.60.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.29-7.14 (m, 5H, H_{arom}), 5.76 (ddt, J = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H, HC=), 5.07 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, =C<u>H_AH_B</u>), 5.01 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H, =CH_A<u>H_B</u>), 3.32 (s, 3H, NOCH₃), 3.20 (br s, 1H, C<u>H</u>CH₂Ph), 3.08 (s, 3H, CH₃N), 2.97 (dd, J = 13.3, 9.0 Hz, 1H, C<u>H</u>_AH_BPh), 2.71 (dd, J = 13.3, 5.8 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>Ph), 2.44 (dt, J = 14.8, 7.7 Hz, 1H, C<u>H</u>_AH_B), 2.24 (dt, J = 13.5, 6.4 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.9 (CO), 140.1 (C_{arom}), 135.8 (CH=), 129.2 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.3 (Carom), 116.8 (=CH₂), 61.2 (NOMe), 43.2 (CHCH₂Ph), 38.3 (CH₂Ph), 36.7 (CH₂CH=), 32.0 (CH₃N).

N-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-N-methylpent-4-enamide (III-1f)



Obtained according to **Procedure D** and isolated as a colorless oil Colorless oil (0.610 g, 2.45 mmol, 53%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.50.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.20 (m, 2H, H_{arom}), 6.87-6.80 (m, 2H, H_{arom}), 5.73 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.04 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.97 (ddt, *J* = 10.1, 2.0, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.03 (br s, 1H, CHPMP), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.48 (s, 3H, NOCH₃), 3.14 (s, 3H, CH₃N), 2.79 (dt, *J* = 14.3, 7.6 Hz, 1H, CH_AH_B), 2.43 (dt, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H, CH_AH_B).

NMR ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (CO), 136.3 (CH=), 131.8 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 116.5 (CH₂=), 114.0 (C_{arom}), 61.4 (NOCH₃), 55.3 (OMe), 46.7 (CHPMP), 38.3 (CH₂), 32.3 (CH₃N). HRMS-ESI m/z [M+H]+ calcd for C₁₄H₂₀NO₃: 250.1443; found: 250.1444.

N-Methoxy-N-methyl-2-(thiophen-2-yl)pent-4-enamide (III-1g)

OMe

Obtained according to **Procedure D** and isolated as a colorless oil (793 mg, 2.69 mmol, 68%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.40.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.00-6.94 (m, 1H, H_{arom}), 6.93 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H, H_{arom}), 5.75 (ddt, J = 17.0, 10.1, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.09 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.02 (ddt, J = 10.3, 2.0, 1.0 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.45 (br s, 1H, CH-Ph), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.19 (s, 3H, CH₃N), 2.83 (dddt, J = 15.3, 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.55 (dtt, J = 13.9, 6.9, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 135.5 (CH=), 126.6 (C_{arom}), 125.2 (C_{arom}), 124.5 (C_{arom}), 117.2 (CH=), 61.6 (OMe), 42.3 (CH-Ph), 39.3 (CH₂), 32.4 (br s, CH₃N).

HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₆NO₂S: 226.0902; found: 226.0902.

2-(4-Fluorophenyl)-N-methoxy-N-methylpent-4-enamide (III-1h)

N_OMe

Obtained according to **Procedure D** and isolated as a colorless oil (0.65 g 2.74 mmol, 75%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 60 :40, rf: 0.45.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.34-7.27 (m, 2H, H_{arom}), 6.98 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 5.71 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.04 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.98 (dq, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B=), 4.06 (br s, 1H, CHCO), 3.50 (s, 3H, OMe), 3.15 (s, 3H, CH₃N), 2.80 (dt, *J* = 14.9, 7.6 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BCH=), 2.43 (dt, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.9 (CO), 161.0 (C_{arom}), 135.9 (CH=), 129.8 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 116.9 (CH₂=), 115.5 (C_{arom}), 115.4 (C_{arom}), 61.4 (OMe), 46.8 (CH), 38.3 (CH₂), 32.3 (br s, CH₃). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -115.85.

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₆FNO₂: 238.1243; found: 238.1244.

2-(2-Bromophenyl)-N-methoxy-N-methylpent-4-enamide (III-1i)

OMe

Obtained according to **Procedure D** and isolated as a colorless oil (0.628 g, 2.10 mmol, 72%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.88.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.40 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.29-7.23 (m, 1H, Harom), 7.09 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 5.82 (ddt, J = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.06 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.99 (ddt, J = 10.1, 1.9, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.60 (br s, 1H, CH=), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.16 (s, 3H, CH₃N), 2.75 (dt, J = 14.8, 7.7 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.39 (m, 1H, CH_AH_BCH=). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 139.4 (C_{arom}), 135.8 (CH=), 132.9 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 116.8 (CH₂=), 61.4 (OMe), 46.7 (CHCO), 37.7 (CH₂CH), 32.5 (CH₃N), 29.8. HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₆BrNO₂: 298.0443; found: 298.0448.

General procedure E for the synthesis of aldehyde III-2



5-Bromo-2-phenylpentanal

(III-2a)



To a solution of III-1a (0.52 mmol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) was added $Cp_2Zr(H)Cl$ (268 mg, 1.04 mmol) in one portion at room temperature. The resulting mixture was stirred until complete dissolution (ca 30 min). Then NBS (92 mg, 0.52 mmol) was added in one portion at rt, then the stirring was continued for 30 min at rt. Water (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue purified by column chromatography eluting with a mixture of AcOEt/PE to give **III-2a** as a colorless oil (83 mg, 0.33mmol, 63%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, CHO), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{arom}), 7.24-7.16 (m, 3H, H_{arom}), 3.33 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H (CH₂Br), 3.20 (dt, *J* = 9.3, 7.2, Hz, 1H, CH), 1.98-1.61 (m, 4H, CH₂CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 201.4 (CHO), 143.1 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 50.7 (CH), 39.4 (CH₂), 34.9 (CH₂), 30.5 (CH₂).

(E)-2-(3-Bromopropyl)-5-phenylpent-4-enal (III-2b)



Obtained according to **Procedure E** and isolated as a colorless oil (117 mg, 0.42 mmol, 47%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H, CHO), 7.41-7.15 (m, 5H, H_{arom}), 6.46 (dd, J = 15.8, 1.4 Hz, 1H, PhCH=), 6.13 (dt, J = 15.7, 7.2 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHPh), 3.41 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂Br), 2.63-2.54 (m, 1H, C<u>H</u>_AH_BCH=), 2.53-2.38 (m, 2H, C<u>H</u>-CH_A<u>H</u>_BCH=), 1.98-1.65 (m, 4H, CH₂CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 203.9 (CHO), 137.0 (C_{arom}), 132.9 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.5 (Ph<u>C</u>H=), 126.2 (C_{arom}), 126.0 (<u>C</u>H=CHPh), 51.0 (CH), 33.3 (CH₂), 32.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 26.9 (CH₂).

5-(Benzyloxy)-2-(3-bromopropyl)pentanal (III-2c)



Obtained according to Procedure E and isolated as a colorless oil (75 mg, 0.24 mmol, 71%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H, CHO), 7.40-7.28 (m, 5H, H_{arom}), 4.49 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.47 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.39 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂Br), 1.86-1.59 (m, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 204.5 (CHO), 138.5 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 73.1 (CH₂Ph), 69.8 (CH₂OBn), 50.9 (CH), 33.4 (CH₂), 30.1 (CH₂), 27.3 (CH₂), 27.2 (CH₂), 25.6 (CH₂).

2-(3-Bromopropyl)-5-methylhexanal (III-2d)

Obtained according to **Procedure E** and isolated as a colorless oil (86 mg, 0.37 mmol, 50%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, CHO), 3.40 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂Br), 2.29-2.19 (m, 1H, C<u>H</u>CHO), 1.96-1.37 (m, 7H), 1.18 (dt, *J* = 8.8, 6.9 Hz, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 204.8 (CHO), 51.4 (<u>C</u>HCHO), 36.1 (CH₂), 33.4 (CH₂), 30.2 (CH₂), 28.2 (<u>C</u>H(CH₃)₂), 27.2 (CH₂), 26.8 (CH₂), 22.5 (CH₃), 22.5 (CH₃).

2-Benzyl-5-bromopentanal (III-2e)



Obtained according to Procedure E and isolated as a colorless oil (231 mg, 0.91 mmol, 53%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H, CHO), 7.36-7.14 (m, 5H, H_{arom}), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂Br), 3.03 (dd, J = 14.0, 7.3 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 2.75 (dd, J = 14.0, 7.1 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 2.70-2.60 (m, 1H, CHCO), 2.00-1.76 (m, 3H), 1.69-1.57 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 203.6 (CHO), 138.1 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 52.4 (CH), 35.0 (CH₂), 32.9 (CH₂), 29.8 (CH₂), 26.8 (CH₂).

MS-CI *m/z* : 272 [M+NH₄]⁺ (36%).

General procedure F for the synthesis of ester III-4



Ethyl (E)-7-bromo-4-phenylhept-2-enoate (III-4a)

To a solution of III-1a (0.64 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL) was added $Cp_2Zr(H)Cl$ (329 mg, 1.28 mmol) in one portion at room temperature. The resulting mixture was stirred until complete dissolution (ca 30 min).

Then NBS (113 mg, 0.64 mmol) was added in one portion at rt, then the stirring was continued for 30 min at rt. Water (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with CH_2Cl_2 (10 mL). The resulting solution was added to a solution of ethyl 2-(triphenylphosphoranylidene)acetate (0.43 g, 1.28 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was the resulting mixture was stirred at 40°C for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the resulting solid was triturated with Et_2O (2 x 5 mL). The combined extracts was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of AcOEt/PE to give **III-4a** as a colorless oil (127 mg, 0.41 mmol, 64%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.36-7.29 (m, 2H, H_{arom}), 7.26-7.22 (m, 1H, H_{arom}), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H_{arom}), 7.06 (dd, J = 15.7, 7.7 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHCO), 5.81 (dd, J = 15.6, 1.5 Hz, 1H, C<u>H</u>CO), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H, C<u>H₂</u>CH₃), 3.42 (q, J = 7.8 Hz, 1H, CH), 3.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂Br), 2.02-1.63 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (CO), 151.0 (<u>C</u>H=CHCO), 141.6 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 121.3 (COCH=), 60.5 (<u>C</u>H₂CH₃), 47.8 (CH), 33.4 (2C, CH₂), 30.6 (CH₂), 14.4 (CH₃). HRMS ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₂₀O₂Br: 311.0647; found: 311.0648.

Ethyl (2E,6E)-4-(3-bromopropyl)-7-phenylhepta-2,6-dienoate (III-4b)



Obtained according to **Procedure F** and isolated as a colorless oil (133 mg, 0.38 mmol, 42%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.37-7.16 (m, 5H, H_{arom}), 6.81 (dd, *J* = 15.7, 8.3 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHCO), 6.41 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, PhCH=), 6.11 (dtd, *J* = 14.1, 6.3, 5.6, 1.6 Hz, 1H, PhCH=C<u>H</u>), 6.01-5.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, COCH=), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CO), 3.39 (t, *J* = 6.7, 2H, CH₂Br), 2.44-2.29 (m, 3H), 1.91-1.65 (m, 3H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C<u>H₃CH₂</u>).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.7 (CO), 151.9 (<u>C</u>H=CHCO), 137.7 (C_{arom}), 132.6 (PhCH=), 128.9 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.4 (CO<u>C</u>H=), 126.5 (C_{arom}), 122.3 (<u>C</u>H=CHPh), 60.7 (<u>C</u>H₂CO), 42.5 (<u>C</u>HCH=), 38.3 (CH₂), 33.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 30.7 (CH₂), 14.6 (CH₃).

HRMS ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₄O₂Br: 351.0960; found: 351.0960.

Ethyl (E)-7-(benzyloxy)-4-(3-bromopropyl)hept-2-enoate (III-4c)



Obtained according to **Procedure F** and isolated as a colorless oil (59 mg, 0.15 mmol, 25%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.27 (m, 5H, H_{arom}), 6.70 (dd, *J* = 15.6, 9.4 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHCO), 5.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, COC<u>H</u>=), 4.49 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, C<u>H₂CH₃), 3.44 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, CH₂Br), 3.36 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.23-2.11 (m, 1H), 1.89-1.39 (m, 8H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).</u>

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (CO), 152.2 (<u>C</u>H=CHCO), 138.6 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.1 (CO<u>C</u>H=), 73.0 (OCH₂Ph), 70.1 (CH₂OBn), 60.4 (<u>C</u>H₂-CH₃), 41.9 (CH), 33.6 (CH₂), 33.0 (CH₂), 31.1 (CH₂), 30.5 (CH₂), 27.5 (CH₂), 14.4 (CH₃). HRMS ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₈O₃Br: 383.1222; found: 383.1221.

Ethyl (E)-4-(3-bromopropyl)-7-methyloct-2-enoate (III-4d)

Obtained according to Procedure F and isolated as a colorless oil (97 mg, 0.32 mmol, 43%)

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 6.70 (dd, *J* = 15.6, 9.4 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHCO), 5.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, C<u>H</u>CO), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CO), 3.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂Br), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.93-1.70 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.51-1.38 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, H, C<u>H₃CH₂), 1.16-1.07 (m, 2H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, (C<u>H₃)₂CH).</u></u>

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (CO), 152.8 (C<u>H</u>=CHCO), 121.7 (=<u>C</u>HCO), 60.4 (<u>C</u>H₂CO), 42.4 (<u>C</u>HCH=), 36.4 (CH₂), 33.7 (CH₂), 33.0 (CH₂), 32.4 (CH₂), 30.5 (CH₂), 28.2 ((CH₃)₂<u>C</u>H), 22.7 (<u>C</u>H₃CH), 22.5 (<u>C</u>H₃CH), 14.4 (<u>C</u>H₃CH₂).

HRMS ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₂₆O₂Br: 305.1116; found: 305.1117.

Ethyl (E)-4-benzyl-7-bromohept-2-enoate (III-4e)

Obtained according to Procedure F and isolated as a colorless oil (280 mg, 0.9 mmol, 57%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.26 (m, 2H, H_{arom}), 7.22-7.17 (m, 1H, H_{arom}), 7.14-7.04 (m, 2H, H_{arom}), 6.78 (dd, *J* = 15.7, 9.1 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHCO), 5.70 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, COC<u>H</u>=), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, C<u>H₂</u>CH₃), 3.38-3.31 (m, CH), 2.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂Ph), 2.54-2.43 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.4 (CO), 151.5 (<u>C</u>H=CHCO), 139.1 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 122.1 (CO<u>C</u>H=), 60.4 (<u>C</u>H₂CH₃), 43.8 (CH₂Ph), 41.1 (CH), 33.4 (CH₂), 32.3 (CH₂), 30.5 (CH₂), 14.3 (CH₃).

HRMS ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₂O₂Br: 325.0803; found: 325.0805.

Ethyl (*E*)-7-bromo-4-(4-methoxyphenyl)hept-2-enoate (III-4f)



Obtained according to **Procedure F** and isolated as a colorless oil (78 mg, 0.23 mmol, 88%).

¹H NMR (500 MHz, C CDCl₃) δ 7.11-7.07 (m, 2H, H_{arom}), 7.03 (dd, *J* = 15.7, 7.6 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHCO), 6.90-6.81 (m, 2H, H_{arom}), 5.77 (dd, *J* = 15.6, 1.3 Hz, 1H, COCH=), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.39-3.34 (m, CH, CH₂Br), 2.03-1.69 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.6 (CO), 158.5 (C_{arom}), 151.3 (<u>C</u>H=CHCO), 133.3 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 120.8 (CO<u>C</u>H=), 114.2 (C_{arom}), 60.3 (<u>C</u>H₂CH₃), 55.2 (OMe), 46.8 (CH), 33.3 (CH₂), 33.3 (CH₂), 30.5 (CH₂), 14.2 (CH₃).

HRMS ESI *m*/*Z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₂O₃Br: 341.0752; found: 341.0751.

Ethyl (E)-7-bromo-4-(thiophen-2-yl)hept-2-enoate (III-4g)



Obtained according to **Procedure F** and isolated as a colorless oil (138 mg, 0.44 mmol, 64%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.20 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.00 (dd, J = 15.5, 8.0 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHCO), 6.96 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H_{arom}), 6.85 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 5.84 (dd, J = 15.6, 1.2 Hz, 1H, COC<u>H</u>=), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H, C<u>H₂</u>CH₃), 3.73 (q, J = 7.5 Hz, 1H, CHC_{arom}), 3.40 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CH₂Br), 2.02-1.93 (m, 2H, CH₂), 1.92-1.84 (m, 2H, CH₂), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.3 (CO), 149.8 (<u>C</u>H=CHCO), 144.7 (C_{arom}), 126.9 (CO<u>C</u>H=), 124.5 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 121.6 (C_{arom}), 60.4 (<u>C</u>H₂-CH₃), 42.7 (CH), 34.4 (CH₂), 33.1 (CH₂), 30.3 (CH₂), 14.2 (CH₃). HRMS ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₈O₂SBr: 317.0211; found: 317.0211.

Ethyl (E)-7-bromo-4-(4-fluorophenyl)hept-2-enoate (III-4h)



Obtained according to **Procedure F** and isolated as a colorless oil (228 mg, 0.69 mmol, 75%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.14 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 2H, H_{arom}), 7.05-6.96 (m, 3H, H_{arom}, C<u>H</u>=CHCO), 5.78 (dd, J = 15.7, 1.3 Hz, 1H, COC<u>H</u>=), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.41 (q, J = 7.4 Hz, 1H, CH), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂Br), 1.98-1.70 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (CO), 161.93 (d, *J* = 245.6 Hz, C_{arom}), 150.7 (<u>C</u>H=CHCO), 137.2 (d, *J* = 3.3 Hz, C_{arom}), 129.27 (d, *J* = 8.0 Hz, C_{arom}), 121.4 (CO<u>C</u>H=), 115.84 (d, *J* = 21.2 Hz, C_{arom}), 60.5 (<u>C</u>H₂CO), 47.0 (CH), 33.5 (CH₂), 33.3 (CH₂), 30.5 (CH₂), 14.3 (CH₃).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -115.62 (tt, *J* = 8.6, 5.3 Hz).

HRMS ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₉O₂BrF: 329.0552; found: 329.0555.

Ethyl (E)-7-bromo-4-(2-bromophenyl)hept-2-enoate (III-4i)



Obtained according to **Procedure F** and isolated as a colorless oil (15 mg, 0.04 mmol, 61%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.57 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.21 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.10 (td, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.00 (dd, *J* = 15.7, 7.2 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHCO), 5.83 (dd, *J* = 15.7, 1.4 Hz, 1H, =C<u>H</u>CO), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 4.06 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH), 3.40 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂Br), 2.04-1.72 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (CO), 149.5 (<u>C</u>H=CHCO), 140.6 (C_{arom}), 133.3 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 125.0 (C_{arom}), 121.9 (CO<u>C</u>H=), 60.5 (<u>C</u>H₂CH₃), 45.6 (CH), 33.3 (CH₂), 32.9 (CH₂), 30.3 (CH₂), 14.3 (CH₃).

HRMS ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₉O₂Br₂: 388.9752; found: 388.9752.



General procedure for the synthesis of Weinreb's amides III-5

Procedure G: To a solution of **(***R***)-4-benzyloxazolidin-2-one** (1.389 g, 7.85 mmol) in THF (40 mL) was added a solution of n-BuLi (2.4 M in hexane, 3.27 mL, 7.85 mmol) at -78°C. After 15min of stirring, acid chloride (9.42 mmol) was added. The reaction mixture was stirred 30 min at -78°C then 2h ar rt. A saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL) was added. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 20 mL), the organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂.

Procedure H: To a suspension of CuBr.SMe₂ (1.007 g, 4.92 mmol) in THF (50 mL) was added a solution of allylmagnesium bromide (1 M in Et₂O, 9.84 mL, 9.84 mmol) at -40°C. The mixture was stirred for 30 min, then cooled down to -78°C. A solution of **III-G** (3.51 mmol) in THF (10 mL) was added at -78°C. The resulting mixture was stirred for 3 h at -78°C at RT, then a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL) was added. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 20 mL), the organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂.

Procedure I: To a solution of MeNHOMe.HCl (450 mg, 4.62 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) was added a solution of AlMe₃ (2 M in heptane, 2.27 mL, 4.54 mmol) at 0°C. The mixture was stirred 30 min at 0°C then 30 min at rt and cooled down to 0°C. A solution of **III-H** (1.54 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added at 0°C, then the resulting mixture was stirred 20 min at 0°C and 1 h at rt. A solution of Rochelle salt (10%, 10 mL) was added. After 30 min of stirring, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dreid over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂ to give **III-5**.

(S)-4-Benzyl-3-cinnamoyloxazolidin-2-one¹⁹⁸ (III-Ga)

Obtained according to **Procedure G** and isolated as a white solid (2.7 g, 8.8 mmol, 88%), $[\alpha]_D$ 57.2 (c 1.1 , CHCl₃).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.96 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, CH=), 7.94 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H, CH=), 7.69-7.64 (m, 2 H, H_{arom}), 7.46-7.41 (m, 3 H, H_{arom}), 7.37 (dd, *J* = 8.0, 6.6 Hz, 2 H, H_{arom}), 7.33-7.24 (m, 3 H, H_{arom}), 4.84 (ddt, *J* = 9.5, 7.6, 3.1 Hz, 1 H, CHN), 4.29 (dd, *J* = 9.0, 7.7 Hz, 1 H, CH_AH_BO), 4.24 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1 H, CH_AH_BO), 3.41 (dd, *J* = 13.5, 3.4 Hz, 1 H, CH_AH_BPh), 2.88 (dd, *J* = 13.4, 9.5 Hz, 1 H, CH_AH_BPh).

(E)-3-(3-(Furan-2-yl)acryloyl)oxazolidin-2-one (III-Gb)

Obtained according to **Procedure G** and isolated as a pale yellow solid (1.207g, 5.83 mmol, 50%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, COCH=), 7.61 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH=), 7.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 6.70 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H_{arom}), 6.48 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 4.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂O), 4.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH₂N).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.4 (<u>C</u>OCH=), 153.6 (NCOO), 151.4 (C_{arom}), 145.4 (C_{arom}), 132.4 (CH=), 116.1 (CO<u>C</u>H=), 114.2 (C_{arom}), 112.6 (C_{arom}), 62.1 (CH₂O), 42.9 (CH₂N).

(E)-3-(3-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)acryloyl)oxazolidin-2-one (III-Gc)

Obtained according to **Procedure G** and isolated as a colorless oil (1.474 g, 5.17 mmol, 54%).

¹⁹⁸ M. Neisius, B. Plietker, J. Org. Chem. **2008**, 73, 3218.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 15.8 Hz, 1H, COCH=), 7.85 (d, J = 15.8 Hz, 1H, CH=), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{arom}), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H_{arom}), 4.48 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H, OCH₂), 4.15 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 2H, NCH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.0 (<u>C</u>OCH), 153.7 (COO), 144.3 (C_{arom}<u>C</u>H=), 137.9 (C_{arom}), 132.2 (q, J =

32.6 Hz, Carom), 128.8 (Carom), 126.00 (q, J = 3.8 Hz, Carom), 123.9 (Q, J = 272.3 Hz, CF₃), 119.2 (<u>C</u>H-CO), 62.3 (OCH₂), 42.9 (NCH₂).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -62.90.

(E)-3-(4-Methylpent-2-enoyl)oxazolidin-2-one¹⁹⁹ (III-Gd)

Obtained according to **Procedure G** and isolated as a colorless oil (1.380 g, 7.54 mmol, 58%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.18 (dd, *J* = 15.5, 1.0 Hz, 1H, COCH=), 7.11 (dd, *J* = 15.5, 6.5 Hz, 1H, CH=), 4.41 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 2H, OCH₂), 4.06 (dd, *J* = 8.6, 7.5 Hz, 2H, NCH₂), 2.54 (dqd, *J* = 13.4, 6.8, 1.0 Hz, 1H, C<u>H</u>-(CH₃)₂), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH-(CH₃)₂).

(E)-3-(5-(Benzyloxy)pent-2-enoyl)oxazolidin-2-one²⁰⁰ (III-Ge)



Obtained according to **Procedure G** and isolated as a colorless oil (1.95 g, 7.1 mmol, 62%).

NMR ¹**H** (**500 MHz, CDCl**₃) **\delta** 7.36-7.23 (m, 6H, H_{arom}, COCH=), 7.18 (dt, *J* = 15.5, 6.8 Hz, 1H, CH=), 4.52 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.40 (dd, *J* = 8.6, 7.5 Hz, 2H, OCH₂), 4.05 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, NCH₂), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.59 (qd, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 2H, CH₂CH=).

(E)-3-(3-(4-Methoxyphenyl)acryloyl)oxazolidin-2-one (III-Gf)



Obtained according to **Procedure G** and isolated as a white solid (2.81 g, 11.36 mmol, 90%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.84 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH=), 7.78 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH=), 7.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{arom}), 4.45 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 2H, CH₂O), 4.14 (dd, *J* = 8.6, 7.5 Hz, 2H, CH₂N), 3.85 (s, 3H, OMe).

 ¹⁹⁹ M.P. Sibi, T.R. Rheault, S.V. Chandramouli, C.P. Jasperse, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2924.
²⁰⁰ M.P. Sibi, L. He, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1749

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.8 (CH- \underline{C} O), 161.9 (OCO), 153.8 (C_{arom}), 146.3 (C_{arom} \underline{C} H=), 130.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 114.4 (C_{arom}), 114.2 (CO \underline{C} H=), 62.1 (CH₂O), 55.5 (OMe), 43.0 (CH₂N).

```
(E)-3-(5-Phenylpent-2-enoyl)oxazolidin-2-one (III-Gg)
```

Obtained according to **Procedure G** and isolated as a white solid (1.16 g, 4.73 mmol, 54%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.10 (m, 7H, H_{arom}, CH=CH), 4.40 (t, J = 8.1 Hz, 2H, CH₂O), 4.05 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 2H, CH₂N), 2.81 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CH₂-Ph), 2.61 (dtd, J = 8.7, 7.0, 1.3 Hz, 2H, CH₂CH₂Ph). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (CH<u>C</u>O), 153.6 (OCO), 150.4 (CH₂<u>C</u>H=), 140.8 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 120.5 (CO<u>C</u>H=), 62.1 (CH₂O), 42.8 (CH₂N), 34.4 (CH₂), 34.4 (CH₂).

(E)-3-(3-(Naphthalen-1-yl)acryloyl)oxazolidin-2-one (III-Gh)

Obtained according to **Procedure G** and isolated as a white solid (1.37 g, 5.12 mmol, 57%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH=), 8.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH=), 8.03 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, C_{arom}), 7.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, C_{arom}), 7.92-7.89 (m, 1H, C_{arom}), 7.65-7.42 (m, 3H, C_{arom}), 4.51 (dd, *J* = 8.5, 7.6 Hz, 2H, CH₂O), 4.21 (dd, *J* = 8.6, 7.5 Hz, 2H, CH₂N).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.5 (CH<u>C</u>O), 153.7 (OCO), 143.1 (C_{arom}<u>C</u>H=), 131.1 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 126.3 (_{Carom}), 125.8 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 123.4 (C_{arom}), 119.1 (CO<u>C</u>H=), 62.2 (CH₂O), 43.0 (CH₂N).

3-((2E,6E)-4,4-Dimethyl-7-phenylhepta-2,6-dienoyl)oxazolidin-2-one (III-Gi)



Obtained according to **Procedure G** and isolated as a colorless oil (1.330 g, 4.87 mmol, 85%) eluent DCM Rf 0.8.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.15 (m, 7H, H_{arom}, CO-CH=C<u>H</u>), 6.40 (d, J = 15.7 Hz, 1H, PhCH=), 6.14 (dt, J = 15.5, 7.5 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHPh), 4.40 (dd, J = 8.5, 7.5 Hz, 2H, OCH₂), 4.06 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 2H, NCH₂), 2.31 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H, C<u>H₂</u>-CH=), 1.15 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.7 (CO), 159.8 (Cq-<u>C</u>H=), 153.6 (OCO), 137.5 (C_{arom}), 133.1 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.2 (PhC<u>H</u>=), 126.2 (C_{arom}), 126.1 (<u>C</u>H=CHPh), 117.0 (CO<u>C</u>H=), 62.1 (OCH₂), 45.6 (<u>C</u>H₂-CH=), 42.8 (NCH₂), 38.0 (<u>Cq</u>CH₃), 26.4 (CH₃).

(R,E)-4-Benzyl-3-(3-(thiophen-2-yl)acryloyl)oxazolidin-2-one (III-Gj)



Obtained according to **Procedure G** and isolated as a white solid (2.02 g, 6.45 mmol, 82%), $[\alpha]_D$ 72° (c 1.02, CH₂Cl₂).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 8.02 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, CH=), 7.72 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH=), 7.39-7.32 (m, 3H, H_{arom}), 7.32-7.23 (m, 3H, H_{arom}), 7.08 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H, H_{arom}), 4.79 (ddt, *J* = 9.4, 7.6, 3.2 Hz, 1H, CH-N), 4.24 (dd, *J* = 9.0, 7.7 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_BO), 4.20 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H, C<u>H</u>_A<u>H</u>_BO), 3.37 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_BPh), 2.84 (dd, *J* = 13.4, 9.5 Hz, 1H, C<u>H</u>_A<u>H</u>_BO).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.1 (NCO), 153.6 (OCON), 140.1 (C_{arom}), 138.8 (Carom), 135.4 (C_{arom}), 131.9 (C_{arom}CH=), 129.6 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.4 (COCH=), 115.7 (C_{arom}), 66.2 (CH₂O), 55.5 (CHN), 38.0 (CH₂Ph).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₆NO₃S: 314.0851; found: 314.0853.

(S)-4-Benzyl-3-((S)-3-phenylhex-5-enoyl)oxazolidin-2-one (III-16a)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (1.587 g, 5.36 mmol, 97%) CH₂Cl₂ Rf 0.25. $[\alpha]_D$ + 65° (c 1, CHCl₃).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.35-7.11 (m, 10H, H_{arom}), 5.71 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.05 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, C<u>H_AH_B=</u>), 5.00 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>=), 4.49 (ddt, *J* = 10.3, 7.7, 3.0 Hz, 1H, CHBn), 4.07 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, OC<u>H_A</u>H_B), 3.99 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, OCH_A<u>H_B</u>), 3.53-3.30 (m, 2H), 3.24 (dd, *J* = 15.0, 4.0 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 10.0, 3.4 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 13.4, 9.9 Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.0 (NCO), 153.6 (OCO), 143.7 (C_{arom}), 136.2(CH=), 135.4 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 126.7 (Carom), 117.1 (=CH₂), 66.2 (OCH₂), 55.3 (CH-Bn), 41.56, 41.20, 41.09, 37.9 (<u>C</u>H₂CH=).

3-(3-(Furan-2-yl)hex-5-enoyl)oxazolidin-2-one (III-Ha)

Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (1.11 g, contained 15% of 1,6 adduct).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 6.28 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H_{arom}), 6.07 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H_{arom}), 5.73 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.10-4.98 (m, 2H, CH₂=), 4.44-4.34 (m, 2H, CH₂O), 4.02-3.96 (m, 2H, CH₂N), 3.54-3.45 (m, 1H, CH), 3.35 (dd, *J* = 17.1, 8.0 Hz, 1H, CH_AH_B-CH),

3.20 (dd, *J* = 17.1, 6.0 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B-CH), 2.51 (dtt, *J* = 14.0, 7.0, 1.4 Hz, 1H, CH_A<u>H_B-CH=</u>), 2.47-2.37 (m, 1H, C<u>H_A</u>H_B-CH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.1 (C_{arom}), 135.5 (CH=), 117.1 (CH₂=), 110.0(C_{arom}), 105.2, 62.1 (OCH₂), 42.5 (NCH₂), 38.4 (CH₂), 38.1 (CH₂), quaternary C are missing;

3-(3-(4-(Trifluoromethyl)phenyl)hex-5-enoyl)oxazolidin-2-one (III-Hb)

Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (0.877 g, 3.03 mmol, 56%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H_{arom}), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{arom}), 5.64 (ddt, J = 17.2, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.07-4.93 (m, 2H, CH₂=), 4.41-4.27 (m, 2H, OCH₂), 3.98-3.79 (m, 2H, NCH₂), 3.47-3.34 (m, 2H, COCH₂), 3.31-3.09 (m, 1H, C<u>H</u>CH₂CH=), 2.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H, C<u>H₂</u>CH=).

¹³**C NMR (126 MHz, CDCl₃)** δ 171.7 (NCO), 153.6 (OCO), 148.1 (C_{arom}), 135.5 (CH=), 128.9 (q, *J* = 32.4 Hz), 128.2 (C_{arom}), 125.5 (q, *J* = 3.8 Hz, (C_{arom}), δ 124.3 (d, *J* = 271.8 Hz, CF₃), 117.6 (CH₂=), 62.1 (OCH₂), 42.5, 41.0, 40.6, 40.6.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl3) δ -62.38.

3-(3-Isopropylhex-5-enoyl)oxazolidin-2-one (III-Hc)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (1.273 g, 5.66 mmol, 87%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 5.70 (dddd, *J* = 16.6, 10.1, 7.6, 6.4 Hz, 1H, CH=), 4.97 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, C<u>H_AH_B=</u>), 4.93 (ddt, *J* = 10.2, 2.2, 1.3 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.35 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.96 (dd, *J* = 8.8, 7.4 Hz, 2H, NCH₂), 2.84 (dd, *J* = 17.1, 5.5 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 2.79 (dd, *J* = 16.9, 7.3 Hz, 1H, COC<u>H_A</u>H_B), 2.11 (dddt, *J* = 13.4, 6.8, 5.3, 1.5 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BCH=), 2.05-1.89 (m, 2H, C<u>H</u>CH_A<u>H</u>_BCH=), 1.78-1.69 (m, 1H, C<u>H</u>CH₃), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.5(NCO), 153.5 (OCO), 137.4 (CH=), 116.0 (CH₂=), 61.9 (OCH₂), 42.6 (NCH₂), 39.5 (<u>C</u>H-CHCH₃), 35.8 (CH₂), 35.6 (CH₂), 29.9 (<u>C</u>H-CH₃), 19.3 (CH₃), 18.9 (CH₃).

3-(3-(2-(Benzyloxy)ethyl)hex-5-enoyl)oxazolidin-2-one (III-Hd)

Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (1.393 g, 4.105 mmol, 75%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.16 (m, 5H, H_{arom}), 5.76 (ddt, J = 16.0, 10.6, 7.2 Hz, 1H, CH=), 5.07-4.98 (m, 2H, CH₂=), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH_AH_BPh), 4.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH_AH_BPh), 4.31-4.21

(m, 1H, OC<u>H_A</u>H_B), 4.22-4.13 (m, 1H, OCH_A<u>H</u>_B), 3.95-3.79 (m, 2H, NCH₂), 3.54 (tt, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 2H, CH₂-OBn), 2.95 (dd, *J* = 17.0, 7.1 Hz, 1H, COC<u>H_A</u>H_B), 2.89 (dd, *J* = 17.0, 6.1 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.15-209 (m, 2H), 1.81-1.59 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (NCO), 153.6 (OCO), 138.7 (C_{arom}), 136.4 (CH=), 128.4 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 117.0 (CH=), 72.8 (CH₂Ph), 68.6 (CH₂OBn), 61.9 (OCH₂), 42.6 (NCH₂), 39.2 (<u>C</u>H₂CO), 38.9 (<u>C</u>H₂CH=), 33.7 (<u>C</u>HCH₂CO) 31.6 (<u>C</u>H₂CH₂OBn).

(S)-4-Benzyl-3-((S)-3-(thiophen-2-yl)hex-5-enoyl)oxazolidin-2-one (III-16n)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (269 mg, 1.13 mmol, 73%). $[\alpha]_D$ 72° (*c* 1.02, CH₂Cl₂).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.36-7.26 (m, 3H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.77 (ddt, J = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.09 (dq, J = 17.3, 1.8 Hz, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.58 (ddt, J = 10.3, 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 16.9, 8.8 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 16.9, 5.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 13.4, 9.9 Hz, 1H), 2.58-2.43 (m, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.5 (NCO), 153.5 (OCON), 147.5 (C_{arom}), 135.7 (CH=), 135.4 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 124.2 (C_{arom}), 123.3 (C_{arom}), 117.6 (CH₂=), 66.3 (CH₂O), 55.3 (CHN), 42.2 (<u>C</u>H₂CO), 41.8 (<u>C</u>HCH₂CO), 37.9 (CH₂Ph), 36.6 (<u>C</u>H₂CH=). HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₂₂NO₃S: 356.1320; found: 356.1318.

3-(3-(Naphthalen-1-yl)hex-5-enoyl)oxazolidin-2-one (III-He)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (0.648 mg, 1.53 mmol, 51%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.85 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.72 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.54 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.50-7.38 (m, 3H, H_{arom}), 5.73 (dddd, *J* = 16.7, 10.2, 7.7, 6.3 Hz, 1H, CH=), 5.06 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, C<u>H_AH_B=</u>), 4.97 (ddt, *J* = 10.2, 2.1, 1.1 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.37-4.20 (m, 3H, CH₂O, CHC_{arom}), 3.89-3.76 (m, 2H, CH₂N), 3.50 (dd, *J* = 17.0, 7.6 Hz, 1H, COC<u>H_A</u>H_B), 3.44 (dd, *J* = 16.9, 6.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 2.62 (dt, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BCH=), 2.54 (dt, *J* = 14.3, 7.5 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_BCH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.5 (CH₂CO), 153.9 (OCO), 140.2 (Carom), 136.4 (CH=), 134.3 (C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 125.8 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 117.3, 62.3 (CH₂O), 42.8 (CH₂N), 40.9, 40.7, 39.9 (br s).

3-(3-Phenethylhex-5-enoyl)oxazolidin-2-one

(III-Hf)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (602 mg, 2.09 mmol, 73%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.30-7.23 (m, 2H, H_{arom}), 7.22-7.15 (m, 3H, H_{arom}), 5.79 (ddt, *J* = 16.8, 10.1, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.10-5.03 (m, 2H, CH₂=), 4.37 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, CH₂O), 3.98 (td, *J* = 7.7, 2.4 Hz, 2H, CH₂N), 2.98 (dd, *J* = 16.6, 6.2 Hz, 1H, COCH_AH_B), 2.91 (dd, *J* = 16.7, 6.1 Hz, 1H, COCH_AH_B), 2.72-2.52 (m, 2H), 2.29-2.06 (m, 3H), 1.78-1.60 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (CH₂CO), 153.5 (OCO), 142.4 (C_{arom}), 136.3 (CH=), 128.4 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 125.8 (C_{arom}), 116.9 (CH₂=), 62.0 (CH₂O), 42.6 (CH₂N), 39.06, 38.21, 35.62, 33.81, 33.17. HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₂NO₃: 288.1594; found: 288.1586

3-(3-(4-Methoxyphenyl)hex-5-enoyl)oxazolidin-2-one (III-Hg)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (1.18 g, 4.1 mmol, 89%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.19-7.10 (m, 2H, H_{arom}), 6.89-6.77 (m, 2H, H_{arom}), 5.65 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H, CH=), 4.99 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.95 (ddt, *J* = 10.0, 1.9, 1.0 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.30 (td, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1H, CH_AH_BO), 4.24 (td, *J* = 9.0, 7.1 Hz, 1H, CH_AH_BO), 3.92-3.79 (m, 2H, CH₂N), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.33 (dd, *J* = 15.9, 8.6 Hz, 1H, COCH_AH_B), 3.30-3.23 (m, 1H, CHC_{arom}), 3.15 (dd, *J* = 15.9, 5.2 Hz, 1H, COCH_AH_B), 2.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (NCO), 158. (OCO), 153.6 (C_{arom}), 136.3 (CH=), 135.9 (C_{arom}), 128.7 (Carom), 116.8 (CH₂=), 113.8 (Carom), 62.0 (OCH₂), 55.3 (OMe), 42.6 (NH₂), 41.0, 41.0, 40.5. HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₀NO₄: 290.1387; found: 290.1377.

(E)-3-(3-Allyl-4,4-dimethyl-7-phenylhept-6-enoyl)oxazolidin-2-one (III-Hh)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (0.62 g, 1.82 mmol, 39%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.39-7.33 (m, 2H, H_{arom}), 7.30 (dd, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 2H, H_{arom}), 7.23-7.13 (m, 1H, H_{arom}), 6.38 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, PhCH=), 6.26 (dt, *J* = 15.5, 7.4 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHPh), 5.79-5.66 (m, 1H, C<u>H</u>=CH₂), 5.05-4.97 (m, 2H, C<u>H_A</u>H_B=), 4.93 (dt, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.36 (d, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1H, OC<u>H_A</u>H_B), 4.34 (dd, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H, OCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, NCH₂), 3.06 (dd, *J* = 17.4, 4.5 Hz, 1H, COC<u>H_A</u>H_B), 2.86 (dd, *J* = 17.4, 7.2 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 2.44 (dddd, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 2.86 (dd, *J* = 17.4, 7.2 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 2.44 (dddd, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 2.44 (dddd, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 2.44 (dddd, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 2.44 (dddd, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 2.44 (dddd, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 2.44 (dddd, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 2.44 (dddd, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 2.44 (dddd, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 8.1 Hz, 2.44 (dddd, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 3.95 (t, *J* = 14.0, 5.0, 3.0, 1.7 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B)

 $C_{\underline{H}\underline{A}}H_{B}CH=), 2.25 \text{ (dddd, } J = 10.4, 7.5, 4.5, 3.2 \text{ Hz}, 1H, C_{\underline{H}}CH_{2}CO) 2.19 \text{ (dd, } J = 7.4, 1.2 \text{ Hz}, 2H, C_{q}C\underline{H}_{2}CH=CHPh), 1.88 \text{ (dt, } J = 14.0, 9.8 \text{ Hz}, 1H, CH_{\underline{A}}\underline{H}_{\underline{B}}-CH=), 0.94 \text{ (s, 6H, CH}_{3})$ ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.8 (NCO), 153.7 (OCO), 138.5 (C_{arom}), 137.8 (CH=), 132.5 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}), 115.9 (CH₂=), 61.9 (OCH₂), 44.14, 42.9 (NCH₂), 41.6 (=HC-<u>C</u>H₂C_q), 37.0 (C_qCH₃), 35.4 (CH₂), 35.2 (CH₂), 24.9 (CH₃), 24.9 (CH₃). HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₈NO₃: 342.2069 found: 342.2072.

(S)-4-Benzyl-3-((R)-3-(2-(benzyloxy)ethyl)hex-5-enoyl)oxazolidin-2-one (III-16o)



Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (0.299 g, 0.73 mmol, 50%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.11 (m, 10H, H_{arom}), 5.80 (ddt, *J* = 17.3, 10.4, 7.2 Hz, 1H, CH=), 5.14-5.00 (m, 2H, CH₂=), 4.61-4.53 (m, 1H, CHN), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, OCH_A<u>H</u>_BPh), 4.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OC<u>H</u>_AH_BPh), 4.06 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H, OC<u>H</u>_AH_BCHN), 3.95 (dd, *J* = 9.0, 7.9 Hz, 1H, OCH_A<u>H</u>_BCHN), 3.56 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.28 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H, COCH_A<u>H</u>_B), 2.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, CHC<u>H</u>₂Ph), 2.67 (dd, *J* = 13.4, 9.8 Hz, 1H, COC<u>H</u>_AH_B), 2.38-2.31 (m, 1H, C<u>H</u>CH₂CO), 2.22 (dt, *J* = 13.0, 6.5 Hz, 1H, C<u>H</u>_AH_BCH=), 2.13 (dt, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_BCH=), 1.78-1.65 (m, 2H, C<u>H</u>₂CH₂OBn). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.7(N<u>C</u>OCH₂), 153.5 (O<u>C</u>ON), 138.7 (C_{arom}), 136.4 (CH=), 135.5 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 117.1 (CH₂=), 72.9 (OCH₂Ph), 68.5 (CH₂OBn), 66.1 (COO<u>C</u>H₂), 55.3 (CHN), 39.6 (CH₂), 38.8 (CH₂), 38.0 (CH₂), 33.7 (CH₂), 31.5 (<u>C</u>HCH₂CO). HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₃₀NO4: 408.2175; found: 408.2178

(S)-N-Methoxy-N-methyl-3-phenylhex-5-enamide (III-5a)

MeO_N_Ph

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (438 mg, 1.88 mmol, 87%), $[\alpha]_D = 0$ (c 1.8, CDCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.28 (m, 2H, H_{arom}), 7.28-7.16 (m, 3H, H_{arom}), 5.70 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.05-4.99 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.97 (ddt, *J* = 10.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.57 (s, 3H, OMe), 3.35 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H, CHPh), 3.12 (s, 3H, CH₃N), 2.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂CO), 2.52-2.38 (m, 2H, CH₂CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.5 (C_{arom}), 136.5 (CH=), 128.5 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 116.6 (CH₂=), 61.3 (OMe), 41.2 (CH-Ph), 40.5 (CH₂), 38.1 (CH₂), 32.2 (CH₃N), CO is missing

3-(Furan-2-yl)-*N*-methoxy-*N*-methylhex-5-enamide (III-5b)

MeO_N

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (0.206 g, 0.92 mmol, 75%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 6.26 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 6.04 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{arom}), 5.71 (ddt, J = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.07-4.99 (m, 1H, CH_AH_B=), 5.02-4.96 (m, 1H, CH_AH_B=), 3.62 (s, 3H, OMe), 3.50-3.43 (m, 1H, CH-C_{arom}), 3.15 (s, 3H, NCH₃), 2.80 (dd, J = 15.8, 7.3 Hz, 1H, COCH_AH_B), 2.66 (dd, J = 15.9, 6.7 Hz, 1H, COCH_AH_B), 2.54-2.36 (m, 2H, CH₂-CH=). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.1 (C_{arom}), 136.0 (CH=), 116.9 (CH₂=), 110.1 (C_{arom}), 105.3 (C_{arom}), 61.3 (OMe), 38.1 (CH-CH₂), 35.5 (CH₂-CH=), 34.7 (NCH₃), 29.2 (CH₂-CO).

N-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-N-methylhex-5-enamide (III-3c)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (234 mg, 0.89 mmol, 74%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{arom}), 5.69 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.01 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.96 (ddt, *J* = 10.1, 2.2, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.57 (s, 3H, NOMe), 3.30 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H, CHC_{arom}), 3.11 (s, 3H, CH₃N), 2.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, COCH₂), 2.49-2.35 (m, 2H, CH₂-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.0 (C_{arom}), 136.6 (CH=), 128.5 (C_{arom}), 116.5 (CH₂=), 113.7 (C_{arom}), 61.2 (NOMe), 55.2 (OMe), 40.6 (<u>C</u>H₂CO), 40.4 (CH), 38.3 (CH₂-CH=), 32.1 (CH₃N), CO is missing
HRMS-ESI *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₂₂NO₃: 264.1594; found: 264.1587.

N-Methoxy-N-methyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hex-5-enamide (III-5d)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (293 mg, 0.97 mmol, 60%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.66 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.05-4.96 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.42 (p, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH-Ph), 3.12 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.50-2.39 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (CO), 148.6 (C_{arom}), 135.8 (CH=), 128.7 (q, J = 32.2 Hz, C_{arom}), 128.1 C_{arom}), 125.4 (q, J = 3.7 Hz, C_{arom}), 124.40 (q, J = 272 Hz, CF₃), 117.2 (CH₂=), 61.3 (OMe), 41.0, 40.5, 37.1, 32.2.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -62.36.

(R)-3-(2-(Benzyloxy)ethyl)-N-methoxy-N-methylhex-5-enamide (III-50)

MeO

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (634 mg, 2.18 mmol, 55%), $[\alpha]_D = 5.4^{\circ}$ (c 1.28, CH₂Cl₂).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.37-7.25 (m, 5H, H_{arom}), 5.85-5.74 (m, 1H, CH=), 5.08-5.01 (m, 2H, CH₂=), 4.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.58-3.52 (m, 2H, CH₂OBn), 3.17 (s, 3H, CH₃N), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.29-2.08 (m, 3H), 1.76-1.64 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.7 (C_{arom}), 136.6 (CH=), 128.4 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 116.8 (CH₂=), 73.0 (CH₂Ph), 68.7 (CH₂OBn), 61.3 (OCH₃), 38.7, 36.2, 33.8, 32.0, 31.7.

(S)-N-Methoxy-N-methyl-3-(thiophen-2-yl)hex-5-enamide (III-5n)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (160mg, 0.67mmol, 49%), $[\alpha]_D 5^\circ$ (*c* 1.28, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.11 (dd, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 6.89 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H, H_{arom}), 6.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H_{arom}), 5.73 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.04 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, C<u>H</u>_AH_B=), 5.00 (dd, *J* = 9.8, 1.6 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 3.67 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H, CHC_{arom}), 3.57 (s, 3H, OMe), 3.12 (s, 3H, CH₃N), 2.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H,COCH₂), 2.46 (td, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 2H, C<u>H</u>₂-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.5 (CO), 148.2 (C_{arom}), 135.9 (CH=), 126.5 (C_{arom}), 124.0 (C_{arom}), 123.0 (C_{arom}), 117.1 (CH₂=), 61.2 (CH₃O), 41.4, 38.9, 36.5, 32.1 (br s).

HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₁₈NO₂S: 240.1053; found: 240.1047.

N-Methoxy-N-methyl-3-(naphthalen-1-yl)hex-5-enamide (III-e)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (420 mg, 1.48 mmol, 74%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.85 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.50-7.45 (m, 1H, H_{arom}), 7.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.40 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 5.71 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.04 (dd, *J* = 17.1, 1.8 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.94 (ddt, *J* = 10.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.31 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.12 (s, 3H, CH₃N), 2.97-2.81 (m, 2H, CH₂CO), 2.62 (hept, *J* = 7.1, 6.5 Hz, 2H, CH₂CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.6 (C_{arom}), 136.4 (CH=), 134.1 (C_{arom}), 131.8 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}), 125.5 (C_{arom}), 125.4 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 116.7 (CH₂=), 61.3 (OMe), 39.9, 37.9, 34.8 (br s), 32.3 (br s).

HRMS-ESI *m*/z [M+H]⁺ calcd for C₁₈H₂₂NO₂: 284.1651 found: 284.1653.

N-Methoxy-N-methyl-3-phenethylhex-5-enamide (III-5f)

MeO_N_Ph

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (159 mg, 0.61 mmol, 69%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.23 (m, 2H, H_{arom}), 7.20-7.14 (m, 3H, H_{arom}), 5.79 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.09-5.05 (m, 1H, CH_AH_B=), 5.04 (dq, *J* = 3.3, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.18 (s, 3H, CH₃N), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.45 (dd, *J* = 15.5, 5.8 Hz, 1H, CH_AH_BCO), 2.39 (dd, *J* = 14.9, 5.5 Hz, 1H, CH_AH_BCO), 2.26-2.08 (m, 4H), 1.66 (td, *J* = 8.2, 5.9 Hz, 2H, CH₂Ph).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.6 (C_{arom}), 136.5 (CH=), 128.4 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 116.7 (CH=), 61.3 (OMe), 38.3, 36.1, 35.9, 34.0, 33.3, 32.3 (br s).

HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₄NO₂: 262.1807 found: 262.1812.

3-Isopropyl-N-methoxy-N-methylhex-5-enamide (III-5g)

MeO

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (0.435 g, 2.19 mmol, 93%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.76 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.03-4.97 (m, 2H, CH₂=), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.16 (s, 3H, NCH₃), 2.40-2.25 (m, 2H, CH₂-CO), 2.16-2.06 (m, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.05-1.93 (m, 2H, CH-CH_AH_B-CH=), 1.81-1.70 (m, 1H, CH-CH₃), 0.88 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, CH₃), 0.87 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 137.8 (CH=), 116.0 (CH₂=), 68.1 (OMe), 39.7 (CH-CH₂CO), 35.7 (CH₂), 32.7 (CH₂), 29.7 (CH-CH₃), 19.3 (CH₃), 18.9 (CH₃).



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (340 mg, 1.13 mmol, 81%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.33 (m, 2H, H_{arom}), 7.31-7.27 (m, 2H, H_{arom}), 7.23-7.15 (m, 1H, H_{arom}), 6.38 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, =CHPh), 6.28 (dt, *J* = 15.6, 7.3 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHPh), 5.78 (dddd, *J* = 17.1, 10.0, 8.8, 5.2 Hz, 1H, CH₂C<u>H</u>=), 5.01 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B=), 4.96 (dt, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 3.66 (s, 3H, OMe), 3.14 (s, 3H, NCH₃), 2.53 (dd, *J* = 16.1, 4.7 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BCO), 2.42 (dtd, *J* = 14.0, 3.5, 1.7 Hz, 1H, C<u>H</u>-CH₂), 2.30 (dd, *J* = 16.1, 6.9 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_BCO), 2.23-2.20 (m, 1H, C<u>H</u>_A<u>H</u>_BCH=), 2.18 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2H, C<u>H</u>₂C_qCH₃), 1.87 (dt, *J* = 14.0, 9.3 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_BCH=), 0.93 (s, 3H, CH₃), 0.93 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.7 (CO), 138.4 (CH=), 137.7 (C_{arom}), 132.5 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.2 (CH=), 127.1 (CH=), 126.1 (C_{arom}), 116.1 (CH₂=), 62.6 (OMe), 44.1 (<u>C</u>H₂CH=), 43.0 (<u>C</u>H₂CO), 42.7 (CH), 37.3 (<u>C</u>H₂CH=), 37.1 (<u>C</u>_q-CH₃), 35.5 (CH₃N), 25.1 (CH₃), 24.8 (CH₃). HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₃₀NO₂: 316.2277; found: 316.2279.

General procedure for the synthesis of Weinreb's amides III-5



Procedure J: To solution of aldehyde (2.97 mmol) in toluene (50 mL) and CH_2Cl_2 (20 mL) was added tert-butyl 2-(triphenylphosphaneylidene)acetate (1.34 g, 3.56 mmol). The mixture was stirred overnight at rt, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2 to give the corresponding α , β -unsaturated ester **III-J**.

Procedure K: To a solution of α , β -unsaturated ester III-J (2.97 mmol) in DMF (7 mL) was added TMAF (0.359 g, 3.86 mmol) then a allyltrimethylsilane (0.89 mL, 5.94 mmol) at 0°C. The mixture was stirred for 2 h at 0°C, then a saturated aqueous solution of water (5 mL) was added. The aqueous layer was extracted with AcOEt (3 x 8 mL), the organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH₂Cl₂ to give β -allyl ester III-K.

Procedure L: To a solution of β -allyl ester III-K (1.21 mmol) in THF (20 mL) and CH₃NH(OCH₃).HCl (0.455 g, 4.86 mmol) was slowly added a solution of i-PrMgCl (2 M in hexanes, 4.86 mL, 9.72 mmol) at 0°C. The stirring was continued for 2 h at rt, then a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL) and water (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/EA to give III-5.

Tert-Butyl (E)-3-ferrocenyl)acrylate (III-Ja)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a red oil (0.950g, 2.97mmol, 83%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH=), 5.97 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH=), 4.46 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, H_{ferro}), 4.37 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, H_{ferro}), 4.15 (s, 5H, H_{ferro}), 1.52 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.7 (CO), 144.4 (CH=), 117.1 (CH=), 80.0 (<u>C</u>_a-CH₃), 70.6 (C_{arom}), 69.7 (C_{arom}), 68.5 (C_{arom}), 28.4 (CH₃).

Tert-Butyl (E)-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)acrylate

(III-Jb)

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a yellow oil (1.201g, 4.67mmol, 63%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.80 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, C_{arom}-CH=), 7.38-7.28 (m, 3H, H_{arom}), 7.28-7.21 (m, 1H, H_{arom}), 6.36 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, COCH=), 3.79 (s, 3H, CH₃N), 1.56 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.9 (CO), 138.1 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}-<u>C</u>H), 132.8 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 122.9 (C_{arom}), 121.2 (CO<u>C</u>H=), 120.7 (C_{arom}), 114.7 (C_{arom}), 112.2 (C_{arom}), 109.9 (C_{arom}), 79.8 (<u>C</u>_q-CH₃, 33.2 (CH₃N), 28.4 ((CH₃)₃).

Tert-Butyl (E)-5-phenylpent-2-en-4-ynoate (III-Jc)

t-BuO₂C

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (1.79 g, 7.84 mmol, 89%).

NMR ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.32 (m, 5H, H_{arom}), 6.88 (d, *J* = 15.8 Hz, 0.8H_E, C<u>H</u>=), 6.28 (d, *J* = 11.6 Hz, 0.2H_Z, C<u>H</u>=), 6.24 (d, *J* = 15.8 Hz, 0.8H_E, COCH=), 6.04 (d, *J* = 11.5 Hz, 0.2H_E, COCH=), 1.53 (s, 1.8H_Z, (CH₃)₃), 1.51 (s, 7.2H_E, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (CO), 132.1 (C_{arom}), 132.0 (<u>C</u>H=CHCO), 129.2 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 122.5 (CO-<u>C</u>H=), 97.7 (CH-Ph), 86.6 (<u>C</u>H-CH=), 81.1 (<u>C(</u>CH₃)₃), 28.2 ((CH₃)₃).

Tert-Butyl (E)-3-(2-bromophenyl)acrylate (III-Jd)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (2.85 g, 10.1 mmol, 97%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHCO), 7.60 (dd, *J* = 3.7, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.58 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.33-7.28 (m, 1H, H_{arom}), 7.20 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 6.32 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, COCH=), 1.54 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.8 (CO), 142.0 (<u>C</u>H=CHCO), 133.5 (C_{arom}), 131.0 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 123.0 (CO<u>C</u>H=), 80.9 (<u>C(</u>CH₃)₃), 28.3 ((CH₃)₃).

Tert-Butyl (E)-3-(pyridin-3-yl)acrylate (III-Je)

t-BuO₂C

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (2.068g, 10.09mmol, 93%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHCO), 8.56 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.79 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.54 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.29 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 6.42 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, COC<u>H</u>=), 1.52 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.6 (CO), 150.8 (C_{arom}), 149.6 (C_{arom}), 139.8 (<u>C</u>H=CHCO), 134.2 (C_{arom}), 130.5 (C_{arom}), 123.7 (C_{arom}), 122.5 (CO<u>C</u>H=), 81.0 (<u>C</u>_q-CH₃), 28.2 ((CH₃)₃).

Tert-Butyl 3-(ferrocenyl)hex-5-enoate (III-Ka)



Obtained according to **Procedure K** and isolated as a red oil (835mg, 2.36 mmol, 80%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.73 (ddt, *J* = 16.2, 11.3, 7.2 Hz, 1H, CH=), 5.07-4.92 (m, 2H, CH₂=), 4.14 (s, 5H, H_{arom}), 4.13-4.06 (m, 2H, H_{arom}), 4.09-4.02 (m, 2H, H_{arom}), 2.87 (tt, *J* = 7.8, 5.4 Hz, 1H, CHC_{arom}), 2.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH_AH_BCO), 2.39 (dd, *J* = 15.1, 8.0 Hz, 1H, CH_AH_BCO), 2.36-2.33 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.21 (dt, *J* = 14.1, 7.5 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 1.40 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.5 (CO), 136.3 (CH=), 116.7 (CH₂=), 92.5 (C_{arom}), 79.6 (<u>C_q</u>-CH₃), 68.2 (C_{arom}), 66.8 (C_{arom}), 66.8 (C_{arom}), 66.7 (C_{arom}), 66.4 (C_{arom}), 40.4 (<u>C</u>H₂CO), 39.0 (<u>C</u>H₂CH=), 34.6 (CH), 27.7 (CH₃).

HRMS-ESI *m*/*z* [M[·]]⁺ calcd for C₂₀H₂₆O₂Fe: 354.1282; found: 354.1281.

Tert-Butyl 3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)hex-5-enoate (III-Kb)

t-BuO₂C

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a yellow oil (115mg, 0.84 mmol, 10%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.67 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.30 (dt, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.24 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.12 (ddd, J = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 6.87 (s, 1H, H_{arom}), 5.79 (ddt, J = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H, CH=), 5.06 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.00 (ddt, J = 10.1, 2.2, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.76 (s, 3H, CH₃N), 3.55 (p, J = 7.2 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.69 (dd, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H, CH_AH_BCO), 2.63 (dd, J = 14.9, 7.6 Hz, 1H, CH_AH_BCO), 2.62-2.54 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.51 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 1.34 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.2 (CO), 137.2 (C_{arom}), 136.8 (CH=), 127.2 (C_{arom}), 125.9 (C_{arom}), 121.5 (C_{arom}), 119.5 (C_{arom}), 118.7 (C_{arom}), 117.2 (C_{arom}), 116.4 (CH₂=), 109.2 (C_{arom}), 80.1 (<u>C</u>_q-CH₃), 41.5 (CH₂), 40.0 (CH₂), 33.4 (CH₃N), 32.7 (<u>C</u>HC_{arom}), 28.0 ((CH₃)₃).

Tert-Butyl 3-(phenylethynyl)hex-5-enoate

(III-Kc)

t-BuO₂C

Obtained according to **Procedure K** and isolated as a red oil (640 mg, 2.37 mmol, 68%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.35 (m, 2H, H_{arom}), 7.29-7.22 (m, 3H, H_{arom}), 5.93 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.18-5.06 (m, 2H, CH₂=), 3.12 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH-CH₂CO), 2.55-2.44 (m, 2H, CH₂CO), 2.35 (dt, *J* = 8.2, 6.5 Hz, 2H, C<u>H₂-CH=</u>), 1.47 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.9 (CO), 135.2 (CH=), 131.7 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 117.5 (CH₂=), 91.2 (\equiv C-CH), 82.4 (C_a-CO), 80.7 (C_q \equiv), 40.6 (CH₂CO), 38.8 (CH₂CH=), 29.0 (CHCH₂CO), 28.2 (CH₃).

Tert-Butyl 3-(2-bromophenyl)hex-5-enoate (III-Kd)

t-BuO₂C

Obtained according to Procedure K and isolated as a red oil (430 mg, 1.32 mmol, 13%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.52 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.23 (dd, J = 7.6, 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.19 (td, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.06 (td, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 5.80 (ddt, J = 17.1, 10.1, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.10 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.05 (ddt, J = 10.1, 2.0, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 2.97 (dd, J = 13.7, 9.3 Hz, 1H, CH_AH_BCO), 2.90 (dd, J = 13.7, 5.8 Hz, 1H, CH_AH_BCO), 2.80 (ddt, J = 9.1, 8.1, 5.8 Hz, 1H, CH), 2.40 (dddt, J = 14.1, 8.4, 7.1, 1.2 Hz, 1H, CH_AH_B=), 2.27 (dddt, J = 13.9, 6.9, 5.6, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_B=), 1.33 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.0 (CO), 139.0 (C_{arom}), 135.3 (CH=), 132.9 (C_{arom}), 131.5 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 124.8 (C_{arom}), 117.1 (CH₂=), 80.5 (<u>C_q</u>-CH₃), 45.88, 38.25, 36.85, 28.1 ((CH₃)₃). MS-Cl *m/z* : 325 [M+H]⁺ (38%).

N-Methoxy-N-methyl-3-(phenylethynyl)hex-5-enamide (III-5i)

Obtained according to Procedure L and isolated as a colorless oil (113 mg, 0.85 mmol, 85%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.35 (m, 2H, H_{arom}), 7.32-7.24 (m, 3H, H_{arom}), 5.96 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.19-5.10 (m, 2H, CH₂=), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.29 (qd, *J* = 7.3, 5.6 Hz, 1H, CH), 3.21 (s, 3H, NCH₃), 2.78 (dd, *J* = 16.0, 7.0 Hz, 1H, CH_AH_BCO), 2.64 (dd, *J* = 15.7, 7.3 Hz, 1H, CH_AH_BCO), 2.43 (dt, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.35 (dt, *J* = 13.9, 7.3 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (CO), 135.5 (CH=), 131.7 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 123.8 (C_{arom}), 117.4 (CH₂=), 92.0 (C_q=), 82.2 (Ph-C_q=), 61.5 (OMe), 39.0 (CH), 36.6 (CH₂), 32.2 (br s, CH₃N), 28.1 (CH₂).

3-(2-Bromophenyl)-N-methoxy-N-methylhex-5-enamide (III-5j)

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (112 mg, 0.36 mmol, 80%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.29-7.19 (m, 2H, H_{arom}), 7.04 (ddd, *J* = 7.8, 6.9, 2.1 Hz, 1H, H_{arom}), 5.69 (ddt, *J* = 17.2, 10.1, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.03-4.95 (m, 1H, CH_AH_B=), 4.99-4.92 (m, 1H, CH_AH_B=), 3.88 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.12 (s, 3H, CH₃N), 2.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, CH₂CO), 2.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (CO), 143.1 (C_{arom}), 135.8 (CH=), 133.1 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 125.0 (C_{arom}), 116.9 (CH₂=), 61.3 (OMe), 39.4 (<u>C</u>H₂CO), 39.3 (CH), 36.8 (<u>C</u>H₂CH=), 32.2 (CH₃N). HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₁₉NO₂Br: 312.0599; found: 312.0605.

N-Methoxy-N-methyl-3-(pyridin-3-yl)hex-5-enamide (III-5k)

Obtained according to **Procedure L** and isolated as a yellow oil (188 mg, 0.8 mmol, 47%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H, H_{arom}), 8.44 (d, J = 4.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53 (dt, J = 7.9, 2.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.21 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 1H, H_{arom}), 5.65 (ddt, J = 17.2, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.01-4.95 (m, 2H, CH₂=), 3.59 (s, 3H, OMe), 3.35 (p, J = 7.3 Hz, 1H, CH), 3.09 (s, 3H, NCH₃), 2.76 (dd, J = 7.3, 4.1 Hz, 2H, CH₂CO), 2.47 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.40 (dt, J = 14.2, 7.4 Hz, 1H, CH_AH_BCH=). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.7 (CO), 149.4 (C_{arom}), 147.8 (C_{arom}), 139.5 (C_{arom}), 135.5 (CH=), 135.3 (C_{arom}), 123.3 (C_{arom}), 117.3 (CH₂=), 61.2 (OMe), 40.2, 38.7, 37.5, 32.1.

N-Methoxy-N-methyl-3-(1-methyl-1H-indol-3-yl)hex-5-enamide (III-5I)



Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (45mg, 0.16 mmol, 48%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.68 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H_{arom}), 7.28 (dt, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.20 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.09 (ddd, *J* = 7.9, 6.9, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 6.89 (s, 1H, H_{arom}), 5.77 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.04 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, C<u>H_AH_B=</u>), 4.96 (ddt, *J* = 10.2, 2.2, 1.2 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 3.74 (s, 3H, CH₃N_{indol}), 3.66 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 3.55 (s, 3H, OMe), 3.12 (s, 3H, CH₃NCO), 2.88 (dd, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BCO), 2.81 (dd, *J* = 15.4, 7.3 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_BCO), 2.64-2.52 (m, 2H, C<u>H₂</u>-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (CO), 137.3 (C_{arom}), 137.2 (CH=), 127.1 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}), 121.5 (C_{arom}), 119.6 (C_{arom}), 118.6 (C_{arom}), 116.2 (CH₂=), 109.3 (C_{arom}), 61.2 (OMe), 39.82, 37.62, 32.77, 32.70, 32.27.

3-Ferrocenyl-N-methoxy-N-methylhex-5-enamide

(III-5m)
Obtained according to **Procedure L** and isolated as a colorless oil (380 mg, 1.11 mmol, 92%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 5.74 (ddt, *J* = 18.7, 9.3, 7.1 Hz, 1H, CH=), 5.02-4.95 (m, 2H, CH₂=), 4.13 (s, 5H, H_{arom}), 4.13-4.06 (m, 2H, H_{ferro}), 4.09-4.03 (m, 2H, H_{ferro}), 3.61 (s, 3H, OMe), 3.09 (s, 3H, CH₃N), 2.99 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.70-2.55 (m, 2H, CH₂CO), 2.41-2.33 (m, 1H, C<u>H_AH_B-CH=</u>), 2.22 (dt, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H, CH_A<u>H_B-CH=</u>).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 136.7 (CH=), 116.4 (CH₂=), 93.1 (C_{ferro}), 68.2 (C_{ferro}), 66.8 (C_{ferro}), 66.7 (C_{ferro}), 66.5 (C_{ferro}), 61.0 (OMe), 36.4, 33.7.

HRMS-ESI *m*/z [M[·]]⁺ calcd for C₁₈H₂₃NO₂Fe: 341.1078; found: 341.1081.

General procedure M for the synthesis of aldehyde III-7



(S)-6-Bromo-3-phenylhexanal (III-2a)

(III-7aBr)

OHC

To a solution of **III-5a** (113 mg, 0.52 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added Cp₂Zr(H)Cl (265 mg, 1.04 mmol) in one portion at room temperature. The resulting mixture was stirred until complete dissolution (ca 30 min). Then NBS (93 mg, 0.52 mmol) was added dropwise at rt, then the stirring was continued for 30 min at rt. Water (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was filtered throught a plug of gel and concentrated under reduced pressure to give **III-7a** (93 mg, 0.36 mmol, 70%) as a colorless oil.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 9.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, CHO), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{arom}), 7.24-7.16 (m, 3H, H_{arom}), 3.33 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂Br), 3.20 (dtd, *J* = 9.3, 7.2, 4.9 Hz, 1H, CHPh), 2.77 (ddd, *J* = 15.5, 6.8, 1.6 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B-CHO), 2.72 (ddd, *J* = 16.9, 9.9, 1.8 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B-CHO), 1.98-1.61 (m, 4H, CH-C<u>H₂CH₂</u>).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 201.4 (CHO), 143.1 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 50.7 (<u>C</u>H₂-CHO), 39.4 (CH), 34.9 (CH₂), 33.5 (CH₂), 30.5 (CH₂).

6-Iodo-3-phenylhexanal 2ba-I (III-7al)

OHC Ph

Obtained according to **Procedure M** and isolated as a colorless oil (100 mg, 0.33 mmol, 70%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (t, J = 1.7 Hz, 1H, CHO), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H_{arom}), 7.24-7.17 (m, 3H, H_{arom}), 3.24-3.16 (m, 1H, CH), 3.11 (td, J = 6.6, 6.2, 1.2 Hz, 2H, CH₂Br), 2.78-2.70 (m, 2H, CH₂-CHO), 1.80-1.60 (m, 4H, CH₂CH₂-CH₂Br).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 201.5 (CO), 143.1 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 50.7 (<u>C</u>H₂CHO), 39.2 (CH), 37.2 (CH₂), 31.2 (CH₂), 6.5 (CH₂Br).

6-Bromo-3-(furan-2-yl)hexanal (III-7b)

OHC

Obtained according to **Procedure M** and isolated as a colorless oil (71 mg, 0.29 mmol, 69%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (d, J = 1.9 Hz, 1H, CHO), 7.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 6.28 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 6.06 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{arom}), 3.47-3.23 (m, 2H, CH₂Br), 2.80 (ddd, J = 17.1, 7.6, 1.9 Hz, 1H, CH_ΔH_B-CHO), 2.67 (ddd, J = 17.1, 6.4, 1.8 Hz, 1H, CH_ΔH_B-CHO), 1.87-1.62 (m, 4H, CH₂CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 201.0 (CHO), 156.0 (C_{arom}), 141.6 (C_{arom}), 110.2 (C_{arom}), 106.0 (C_{arom}), 47.9 (CH₂-CHO), 33.3 (CH₂), 32.7 (CH), 32.6 (CH₂), 30.3 (CH₂).

6-Bromo-3-(4-methoxyphenyl)hexanal

(III-2c)



Obtained according to **Procedure M** and isolated as a colorless oil (82 mg, 0.29 mmol, 76%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.66 (t, J = 1.4 Hz, 1H, CHO), 7.14-7.06 (m, 2H, H_{arom}), 6.93-6.77 (m, 2H, H_{arom}), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.33 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂-Br), 3.22-3.06 (m, 1H, CH), 2.79-2.58 (m, 2H, CH₂CHO), 1.87-1.62 (m, 4H, CH-CH₂CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 201.7 (CHO), 158.5 (C_{arom}), 135.0 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 114.3 (C_{arom}), 55.3 (OMe), 50.9 (<u>C</u>H₂CHO), 38.7 (CH), 35.1 (CH₂), 33.6 (CH₂), 30.5 (CH₂).

6-Bromo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hexanal (III-7d)



Obtained according to **Procedure M** and isolated as a colorless oil (120 mg, 0.37 mmol, 90%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CHO), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{arom}), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{arom}), 3.33 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂Br), 3.32-3.24 (m, 1H, CH), 2.79 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 2H, CH₂CHO), 1.91-1.60 (m, 4H, CH-CH₂CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 200.4 (CHO), 147.4 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 125.8 (q, J = 3.8 Hz, C_{arom}), 50.5 (<u>C</u>H₂-CHO), 39.0 (CH), 34.6 (CH₂), 33.2 (CH₂), 30.4 (CH₂). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -62.46.

6-Bromo-3-(naphthalen-1-yl)hexanal (III-7e)



Obtained according to **Procedure M** and isolated as a colorless oil (80 mg, 0.26 mmol, 72%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 9.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, CHO), 8.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.88 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.55 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.50 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.47 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.39 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 4.19 (br s, 1H, CH), 3.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂Br), 2.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂CHO), 2.01 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH₂), 1.87-1.69 (m, 2H, CH₂).

6-Bromo-3-phenethylhexanal (III-7f)



Obtained according to **Procedure M** and isolated as a colorless oil (105 mg, 0.37 mmol, 93%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.77 (q, J = 2.1 Hz, 1H, CHO), 7.38-7.23 (m, 3H, H_{arom}), 7.22-7.13 (m, 2H, H_{arom}), 3.39 (t, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂Br), 2.63 (t, J = 7.9 Hz, 2H, CH₂Ph), 2.49-2.36 (m, 2H, CH₂-CHO), 2.07 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H, PhCH₂-CH_AH_B-CH), 1.93-1.82 (m, 2H, PhCH₂-CH_AH_B-CH), 1.77-1.39 (m, 4H, CH₂CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 202.3 (CHO), 141.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}), 48.4 (<u>C</u>H₂-CHO), 35.8 (CH₂), 33.7 (CH₂), 33.0 (CH₂), 32.5 (CH₂), 31.9 (CH), 29.9 (CH₂).

6-Bromo-3-isopropylhexanal (III-7g)

Obtained according to **Procedure M** and isolated as a colorless oil (77 mg, 0.35 mmol, 92%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 9.78 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, CHO), 3.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂Br), 2.43 (ddd, *J* = 16.7, 5.5, 1.9 Hz, 1H, CH_AH_B-CHO), 2.25 (ddd, *J* = 16.7, 7.4, 2.4 Hz, 1H CH_AH_B-CHO), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.74 (dtd, *J* = 13.2, 6.6, 4.0 Hz, 1H), 1.52 (dtd, *J* = 14.0, 8.7, 8.1, 6.3 Hz, 1H), 1.39-1.29 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 202.9 (CHO), 45.6 (<u>C</u>H₂CHO), 37.9 (<u>C</u>HCH₂), 33.8, 30.7, 30.3, 30.0, 19.8 (CH₃), 18.5 (CH₃).

(E)-3-(3-Bromopropyl)-4,4-dimethyl-7-phenylhept-6-enal (III-7h)



Obtained according to **Procedure M** and isolated as a colorless oil (97 mg, 0.29 mmol, 76%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.79 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, CHO), 7.39-7.28 (m, 4H, H_{arom}), 7.25-7.17 (m, 1H, H_{arom}), 6.40 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, PhCH=), 6.22 (dt, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHPh), 3.42 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H, CH_AH_BBr), 3.40 (dd, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BBr), 2.66 (ddd, *J* = 17.5, 4.7, 1.6 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 17.6, 6.4, 2.3 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 13.8, 7.7, 1.2 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 13.7, 7.4, 1.3 Hz, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 3H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 202.4 (CHO), 137.5 (C_{arom}), 132.7 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.1 (<u>C</u>H=), 126.6 (CH=), 126.0 (C_{arom}), 45.8, 43.9, 40.1, 37.0, 33.9, 31.7, 29.4, 25.2 (CH₃), 24.6 (CH₃).

6-Bromo-3-(2-bromophenyl)hexanal

(III-7j)

OHC B

Obtained according to Procedure M and isolated as a colorless oil (85 mg, 0.26 mmol, 76%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.69 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, CHO), 7.56 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.30 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.21 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.09 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 3.91-3.77 (m, 1H, CH), 3.36 (dd, *J* = 7.0, 5.8 Hz, 1H, CH₂Br), 2.73 (dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 2H, C<u>H₂</u>CHO), 1.89-1.66 (m, 4H, CH-C<u>H₂CH₂).</u>

(S)-6-Bromo-3-(thiophen-2-yl)hexanal

(III-7n)

(III-70)

OHC Br

Obtained according to **Procedure M** and isolated as a colorless oil (100 mg, 0.38 mmol, 90 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, CHO), 7.17 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 6.93 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H, H_{arom}), 6.84 (dd, *J* = 3.4, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 3.55 (dtd, *J* = 8.6, 7.0, 4.7 Hz, 1H, CH), 3.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂Br), 2.81 (ddd, *J* = 17.0, 7.6, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B-CHO), 2.75 (ddd, *J* = 17.1, 6.6, 1.7 Hz, 1H, CH_AH_B-CHO), 1.90-1.71 (m, 4H, CH-CH₂CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 200.8 (CHO), 146.9 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 124.5 (C_{arom}), 123.8 (C_{arom}), 51.4 (<u>C</u>H₂-CHO), 36.0 (CH), 34.8 (CH₂), 33.3 (CH₂), 30.4 (CH₂).

(R)-3-[2-(Benzyloxy)ethyl]-6-bromohexanal

OHC Br

Obtained according to **Procedure M** and isolated as a colorless oil (88 mg, 0.27 mmol, 49%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 9.73 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, CHO), 7.41-7.26 (m, 5H, H_{arom}), 4.47 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.50 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂Br), 2.45 (ddd, *J* = 16.7, 6.5, 2.0 Hz, 1H, CH_AH_BCHO), 2.36 (ddd, *J* = 16.7, 6.4, 2.1 Hz, 1H, CH_AH_BCHO), 2.21 (dt, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 202.4 (CHO), 138.4 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 73.1 (OCH₂Ph), 67.9 (CH₂OBn), 48.5 (<u>C</u>H₂CHO), 34.0, 33.7, 33.0, 30.0, 29.7.

Ethyl 4-benzyl-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate (III-8)

$$\overset{C}{\underset{N=N}{\overset{D}{\longrightarrow}}} \overset{G}{\underset{N=N}{\overset{G}{\longrightarrow}}} Ph$$

To a solution of **III-4e** (130 mg, 0.42 mmol) in aceton (1.5 mL) was added NaN₃ (137 mg, 2.1 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred 72h at 55°C and concentrated under reduced pressure. Water (4 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 4 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of cyclohexane/EA 80:20 Rf 0.1, to give **III-8** a colorless solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.11 (m, 5H, H_{arom}), 4.58 (ddd, *J* = 13.4, 5.7, 2.9 Hz, 1H, CH₂^A), 4.47 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CO), 4.19 (ddd, *J* = 13.4, 11.1, 5.1 Hz, 1H, CH₂^A), 3.71 (ddt, *J* = 11.6, 6.2, 3.1 Hz, 1H, CH^D), 3.35 (dd, *J* = 13.5, 3.5 Hz, 1H, CH₂^G), 2.57 (dd, *J* = 13.5, 11.1 Hz, 1H, CH₂^G), 2.16 (dddd, *J* = 23.4, 11.2, 5.6, 2.9 Hz, 1H, CH₂^B), 2.00 (ddt, *J* = 13.8, 5.4, 3.0 Hz, 1H, CH₂^B), 1.85 (ddt, *J* = 14.3, 5.5, 2.8 Hz, 1H, CH₂^C), 1.66 (ddt, *J* = 17.8, 14.2, 3.1 Hz, 1H, CH₂^C), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.6 (CO), 142.6 (C_E), 139.0 (C_{arom}), 135.4 (C_F), 129.3 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 61.1 (<u>C</u>H₂CO), 46.7 (C_A), 38.9 (C_G), 33.1 (C_D), 22.1 (C_B), 18.2 (C_C), 14.6 (CH₃). HRMS ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₀N₃O₂: 286.1556; found: 286.1558.

To a solution of **III-2e** (87 mg, 0.34 mmol) in DMF (1.5 mL) was added NaN₃ (27 mg, 0.41 mmol) in one portion at room temperature. The resulting mixture was stirred overnight at rt. Water (2 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **III-9** a colorless oil (74 mg, 0.34 mmol, 100%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 9.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, CHO), 7.34-7.27 (m, 2H, H_{arom}), 7.25-7.19 (m, 1H, H_{arom}), 7.18-7.15 (m, 2H, H_{arom}), 3.26 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂-Ph), 3.02 (dd, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 1H, CH_AH_BN₃), 2.74 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H, CH_AH_BN₃), 2.69-2.60 (m, 1H, CH=), 1.77-1.48 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 203.9 (CHO), 138.4 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 53.0 (CH), 51.3 (CH₂N₃), 35.2 (CH₂Ph), 26.5 (CH₂), 25.6 (CH₂).

HRMS-ESI m/z [M-N₂]⁺ calcd for C₁₂H₁₆NO: 190.1233; found: 190.1233.



To a solution of III-9 (70 mg, 0.32 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was added ylide(129 mg, 0.39 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred 1 h at rt and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of CH_2Cl_2 Rf 0.9 to give III-10 a colorless oil (70 mg, 0.24, 75%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.23 (m, 2H, H_{arom}), 7.22-7.18 (m, 1H, H_{arom}), 7.14-7.08 (m, 2H, H_{aro}m), 6.78 (dd, *J* = 15.7, 9.1 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHCO), 5.70 (dd, *J* = 15.6, 0.9 Hz, 1H, =C<u>H</u>CO), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, C<u>H</u>₂CH₃), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.71 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.52-2.42 (m, 1H), 1.68-1.34 (m, 4H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.4 (CO), 151.4 (<u>C</u>H=CHCO), 139.1 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 122.1 (CO<u>C</u>H=), 60.4 (<u>C</u>H₂CH₃), 51.4 (CH₂N₃), 44.1 (CH₂-Ph), 41.1 (CH), 30.7 (CH₂), 26.8 (CH₂), 14.3 (CH₃).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₂N₃O₂Br: 288.1712; found: 288.1713.

Ethyl 3-benzylpiperidine-2-carboxylate (III-11)

$$\begin{array}{c} H_{c} \quad H_{c'} \quad F_{c'} \quad F_{c'} \quad Ph \\ H_{b} \quad H_{c'} \quad H_{a} \\ H_{E} \quad H_{c'} \quad H_{a} \\ H_{E} \quad H_{b} \quad G \quad CO_{2}Et \end{array}$$

To a solution of **III-10** (60 mg, 0.21 mmol) in THF (2.5 mL) was added Ph_3P (66 mg, 0.25 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred overniht at rt and concentrated under reduced pressure. Water (4 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 4 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE :EA to give **III-11** a colorless oil (36 mg, 0.13, 64%) dr 70 :30.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.40-6.99 (m, 5H, H_{arom}), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.08-2.97 (m, 1H, H_E), 2.91 (dd, J = 13.4, 4.1 Hz, 1H, H_F), 2.86-2.70 (m, 2H, H_A, H_G), 2.68-2.57 (m, 2H, H_{E'}, H_G), 2.53 (br s, 1H, NH), 2.20 (dd, J = 13.4, 10.0 Hz, 1H, H_F), 1.76-1.53 (m, 2H, H_C,H_{D'}), 1.47-1.31 (m, 1H, H_D), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.01 (m, 1H, H_C).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.9 (CO), 140.1 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}), 60.7 (<u>C</u>H₂CH₃), 58.3 (C_A), 46.4 (C_E), 42.3 (C_B), 39.2 (C_F), 38.6 (C_G), 30.2 (C_C), 26.1 (C_D), 14.3 (CH₃). HRMS ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₄NO₂: 262.1807; found: 262.1810.

(R)-N-((S,E)-2-Benzyl-5-bromopentylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (III-12)



To a solution of **III-2e** (149 mg, 0.59 mmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) was added $CuSO_4$ (188 mg, 1.17 mmol) and (R)-2-methylpropane-2-sulfinamide at room temperature. The resulting mixture was stirred 24h at 70°C and water (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EA (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil (185 mg, 0.52 mmol, 88%), [α]_D -185° (*c* 1.44, CH₂Cl₂);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH=), 7.42-7.08 (m, 5H, H_{arom}), 3.38 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂Br), 2.94-2.80 (m, 3H, C<u>HCH₂PH</u>), 2.01-1.80 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.03 (s, 9H, (CH₃)₃). ³C NMR ¹ (126 MHz, CDCl₃) δ 171.5 (CH=), 138.6 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 56.7 (C_q-CH₃), 46.7 (CH), 38.7 (CH₂), 33.3 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.2 (CH₂), 22.3 (CH₃)₃). HRMS ESI m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₂₄NONaSBr: 380.0660; found: 380.0667.

(R)-N-((2S,3S)-3-Benzyl-6-bromohexan-2-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (III-13)



To a solution of **III-12** (180 mg, 0.50 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added MeMgBr (*c* 3M, 0.34 mL, 1 mmol) at -48°C. The resulting mixture was stirred 4h at -48°C, then overnigth at rt. Water (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EA (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil (176 mg, 0.47 mmol, 94%), dr >98 :02 [α]_D -15° (*c* 1.3, CH₂Cl₂);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58-6.67 (m, 5H, H_{arom}), 3.51-3.46 (m, 1H, C<u>H</u>-CH₃), 3.40-3.27 (m, 2H, CH₂Br), 2.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 2.74 (dd, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H, C<u>H_AH</u>_B-Ph), 2.46 (dd, *J* = 13.7, 7.3 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B-Ph), 1.88-1.79 (m, 3H), 1.50 (ddt, *J* = 13.0, 9.1, 6.1 Hz, 1H), 1.41-1.32 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.21 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.8 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 55.9 (C_q-CH₃), 53.8 (CH-NH), 45.7 (CH-Bn), 36.2 (CH₂), 33.8 (CH₂), 30.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 22.9 ((CH₃)₃), 19.6 (CH₃). HRMS ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₉NOSBr: 374.1553; found: 374.1156.

(25,35)-3-Benzyl-1-((R)-tert-butylsulfinyl)-2-methylpiperidine (III-14)



To a solution of **III-13** (170 mg, 0.46 mmol) in THF (2 mL) was added NaH (13 mg, 0.55 mmol) at 0°C. The resulting mixture was stirred 2h at rt Water (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **III-14** a yellow oil (128 mg, 0.44 mmol, 96%), dr >09 :02 [α]_D +19° (*c* 1.2, CH₂Cl₂).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.43-6.84 (m, 5H, H_{arom}), 3.31 (qd, J = 6.8, 2.6 Hz, 1H, H_E), 3.08 (dt, J = 13.1, 3.4 Hz, 1H, H_A'), 3.01 (ddd, J = 13.3, 11.1, 3.2 Hz, 1H, H_A), 2.87 (dd, J = 13.7, 6.5 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 2.78 (dd, J = 13.7, 8.5 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 1.85-1.65 (m, 4H, H_B, H_B', H_C, H_D'), 1.45-1.39 (m, 1H, H_C'), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃-CH_E), 1.25 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.0 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 58.7 (C_E), 58.4 (C_q- (CH₃)₃), 41.7 (C_D), 39.0 (C_A), 38.8 (CH₂-Ph), 23.8 ((CH₃)₃), 23.2 (C_C), 21.3 (C_B). HRMS ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₈NOS: 294.1892; found: 294.1890. 5-Phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran

(III-3a)



To a solution of (III-2a) (75 mg, 0.34 mmol) in CH₂Cl₂ (3.5 mL) was added Cp₂Zr(H)Cl (176 mg, 0.68 mmol) in one portion at room temperature. The resulting mixture was stirred until complete dissolution (ca 30 min). Then NBS (61 mg, 0.34 mmol) was added dropwise at rt, then the stirring was continued for 30 min at rt. Water (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. To a solution of aldehyde in THF (3.5mL) was added *t*BuOK at 0°C. The resulting mixture was stirred 30 min at rt. Water (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. To a solution of aldehyde in THF (3.5mL) was added *t*BuOK at 0°C. The resulting mixture was stirred 30 min at rt. Water (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/Et₂O 80/20 to give (III-**3a**) as a colorless oil (47 mg, 0.29 mmol, 86%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, *J* = 4.3 Hz, 4H, H_{arom}), 7.09 (dt, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H, H_{arom}), 6.85 (s, 1H, CH=), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz 2H, OCH₂), 2.34 (td, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 2H, C_q-CH₂), 1.96-1.91 (m, 2H, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.2 (CH=), 139.7 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 125.9 (C_{arom}), 124.2 (C_{arom}), 113.0 (C_q=), 65.7 (OCH₂), 22.5 (CH₂), 22.4 (CH₂).

5-(3-(Benzyloxy)propyl)-3,4-dihydro-2H-pyran

(III-3c)



OBn

To a solution of III-2c (90 mg, 0.32 mmol) in CH₂Cl₂ (3.5 mL) was added Cp₂Zr(H)Cl (165 mg, 0.64 mmol) in one portion at room temperature. The resulting mixture was stirred until complete dissolution (ca 30 min). Then NBS (57 mg, 0.32 mmol) was added dropwise at rt, then the stirring was continued for 30 min at rt. Water (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. To a solution of aldehyde in THF (3.5mL) was added *t*BuOK at 0°C. The resulting mixture was stirred 30 min at rt. Water (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/Et₂O 80/20 to give (III-3c) a colorless oil (59 mg, 0.26 mmol, 80%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.25 (m, 5H, H_{arom}), 6.22 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH=), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.87 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H, OCH₂), 3.46 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂OBn), 1.98-1.90 (m, 4H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 139.2 (CH=), 138.7 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 112.0 (C_q=), 73.0 (OCH₂Ph), 69.9 (CH₂OBn), 65.3 (OCH₂), 29.8 (CH₂), 28.1 (CH₂), 23.1 (CH₂), 22.7 (CH₂). HRMS ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₂₁O₂: 233.1542; found: 233.1542.

General procedure N for the synthesis of cyclopentanecarbaldehyde III-15



III-15a

(1S,2S)-2-Phenylcyclopentane-1-carbaldehyde



To a solution of **III-7** (84 mg, 0.33 mmol) in THF (4mL) was added *t*BuOK (37 mg, 0.33 mmol) at 0°C. The resulting mixture was stirred for 30 min at rt then, water (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of cyclohexane/Et₂O to give **III-15a** as a colorless oil (51 mg, 0.29 mmol, 88%) dr 96 :04. ee 98.5%. [α]_D 62° (*c* 0.88 , CH₂Cl₂);

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.67 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, CHO), 7.35-7.13 (m, 5H, H_{arom}), 3.34 (td, *J* = 9.2, 7.6 Hz, 1H, CH-Ph), 2.90 (qd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H, C<u>H</u>-CHO), 2.20 (dtd, *J* = 11.6, 7.1, 3.5 Hz, 1H, CH₂), 2.08-1.99 (m, 2H, CH₂), 1.95-1.88 (m, 1H, CH₂), 1.85-1.67 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 203.2 (CHO), 143.7 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 59.5 (<u>C</u>H-CHO), 46.8 (<u>C</u>H-C_{arom}), 35.5 (CH₂), 26.9 (CH₂), 25.3 (CH₂).

HRMS ESI m/z [M-H]⁺ calcd for C₁₂H₁₃O: 173.0966; found: 173.0968.

2-(Furan-2-yl)cyclopentane-1-carbaldehyde

(III-15b)

Obtained according to **Procedure N** and isolated as a colorless oil (41 mg, 0.25 mmol, 96%, dr 93 :07).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CHO), 7.31 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H, C_{arom}), 6.28 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H, C_{arom}), 6.04 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, C_{arom}), 3.45 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.94 (qd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 1H, C<u>H</u>-CHO), 2.17-2.09 (m, 1H, CH₂), 2.06-1.93 (m, 2H, CH₂), 1.92-1.78 (m, 2H, CH₂), 1.78-1.64 (m, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 202.8 (CHO), 157.1 (C_{arom}), 141.5 (C_{arom}), 110.2 (C_{arom}), 104.6 (C_{arom}), 57.1 (<u>C</u>H-CHO), 39.4 (<u>C</u>H-C_{arom}), 32.2 (CH₂), 26.5 (CH₂), 25.0 (CH₂). MS-EI m/z : 164 [M]⁺ (54%).

2-(4-Methoxyphenyl)cyclopentane-1-carbaldehyde

(III-15c)

OMe

Obtained according to Procedure N and isolated as a colorless oil (55 mg, 0.29 mmol, 88%, dr 95 :05).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.65 (d, J = 2.7 Hz, 1H, CHO), 7.21-7.07 (m, 2H, H_{arom}), 6.89-6.81 (m, 2H, H_{arom}), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.27 (q, J = 9.1 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.84 (qd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H, C<u>H</u>-CHO), 2.23-2.10 (m, 1H, CH₂), 2.05-1.97 (m, 2H, CH₂), 1.94-1.84 (m, 1H, CH₂), 1.83-1.67 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 203.5 (CHO), 158.3 (C_{arom}), 135.6 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 114.1 (C_{arom}), 59.6 (<u>C</u>H-CHO), 55.4 (<u>OMe</u>), 46.3 (<u>C</u>H-C_{arom}), 35.7 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.3 (CH₂).

HRMS ESI *m*/*z* [M-H]⁺ calcd for C₁₃H₁₅O₂: 203.1072; found: 203.1073.

Obtained according to Procedure N and isolated as a colorless oil (54 mg, 0.22 mmol, 59%, dr 96 :04).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CHO), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{arom}), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{arom}), 3.42 (q, J = 8.6 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.90 (tdd, J = 9.3, 7.1, 2.4 Hz, 1H, C<u>H</u>-CHO), 2.27-2.18 (m, 1H, CH₂), 2.13-2.00 (m, 2H, CH₂), 1.97-1.90 (m, 1H, CH₂), 1.86-1.70 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 202.5 (CHO), 148.0 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 125.71 (q, *J* = 3.8 Hz, C_{arom}), 59.5 (<u>C</u>H-CHO), 46.2 (CH-C_{arom}), 35.4 (CH₂), 27.2 (CH₂), 25.4 (CH₂).

 ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -62.44.

MS-El *m/z* : 252 [M]⁺ (62%).

2-(Naphthalen-1-yl)cyclopentane-1-carbaldehyde

(III-15e)

Obtained according to Procedure N and isolated as a colorless oil (33 mg, 0.15 mmol, 63%, dr 94 :06).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, CHO), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.69 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.56 (dd, *J* = 6.2, 3.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.36 (ddd, *J* = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.32 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.29-7.24 (m, 2H, H_{arom}), 4.04 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H, C<u>H</u>-C_{arom}), 3.03 (qd, *J* = 7.8, 2.4 Hz, 1H, C<u>H</u>-CHO), 2.22-2.07 (m, 1H, CH₂), 2.00-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.85-1.74 (m, 1H, CH₂), 1.69 (tdq, *J* = 11.5, 7.7, 4.5, 4.0 Hz, 2H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 203.2 (CHO), 139.6 (C_{arom}), 134.1 (C_{arom}), 131.8 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 123.0 (C_{arom}), 58.3 (<u>C</u>HCHO), 41.7 (<u>C</u>HC_{arom}), 35.0 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.0 (CH₂).

HRMS ESI m/z [M-H]⁺ calcd for C₁₆H₁₅O: 223.1123; found: 223.1122.

2-Phenethylcyclopentane-1-carbaldehyde

(III-15f)

ĊНО

Obtained according to Procedure N and isolated as a colorless oil (51 mg, 0.25 mmol, 83%, dr 96 :04).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 9.57 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, CHO), 7.31-7.24 (m, 2H, H_{arom}), 7.22-7.14 (m, 3H, H_{arom}), 2.71-2.55 (m, 2H, CH₂-Ph), 2.40 (qd, *J* = 7.7, 3.2 Hz, 1H, C<u>H</u>-CHO), 2.14 (dq, *J* = 15.9, 8.0 Hz, 1H), 1.96 (dtd, *J* = 12.1, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 1.90-1.55 (m, 8H), 1.34 (dq, *J* = 12.5, 8.3 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 204.0 (CHO), 142.1 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 125.9 (C_{arom}), 58.3 (<u>C</u>H-CHO), 40.9 (<u>C</u>H-CH₂), 37.1 (CH₂), 34.7 (CH₂), 32.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.1 (CH₂).

HRMS-ESI m/z [M-H]⁺ calcd for C₁₄H₁₇O: 201.1279; found: 201.1281.

2-Isopropylcyclopentane-1-carbaldehyde

(III-15g)

Obtained according to **Procedure N** and isolated as a colorless oil (37 mg, 0.27 mmol, 90%, dr 95 :05).

NMR ¹**H** (**500 MHz, CDCl**₃) δ 9.58 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, CHO), 2.48 (dddd, *J* = 9.3, 7.6, 6.1, 3.3 Hz, 1H, C<u>H</u>-CHO), 1.95 (dq, *J* = 9.0, 7.7 Hz, 1H, C<u>H</u>-CHCHO), 1.90-1.81 (m, 2H, CH₂), 1.81-1.73 (m, 1H, CH₂), 1.72-1.64 (m, 1H, CH₂), 1.61-1.47 (m, 2H, CH₂), 1.36-1.32 (m, 1H, C<u>H</u>-CH₃), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

NMR ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 204.3 (CHO), 55.6 (<u>C</u>H-CHO), 48.1 (<u>C</u>H-CHCHO), 32.3 (CH₂), 30.7 (CH₂), 27.5 (<u>C</u>H-CH₃), 25.6 (CH₂), 21.5 (CH₃), 20.6 (CH₃).

HRMS-ESI *m*/*z* [M-H]⁺ calcd for C₉H₁₅O: 139.1123; found:139.1120.

2-((E)-2-Methyl-5-phenylpent-4-en-2-yl)cyclopentane-1-carbaldehyde (III-15i)

Obtained according to **Procedure N** and isolated as a colorless oil (76 mg, 0.29 mmol, 76%, dr > 98 :02).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.57 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, CHO), 7.38-7.33 (m, 2H, H_{arom}), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{arom}), 7.23-7.17 (m, 1H, H_{arom}), 6.38 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, PhC<u>H</u>=), 6.24 (dt, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 1H, CH₂C<u>H</u>=), 2.64 (dtd, *J* = 10.3, 5.2, 3.1 Hz, 1H, H_a), 2.30-2.21 (m, 1H, H_e), 2.16 (dd, *J* = 14.2, 7.7 Hz, 1H, H_g), 2.11 (dd, *J* = 14.4, 7.4 Hz, 1H, H_g), 1.99-1.86 (m, 1H, H_b), 1.85-1.79 (m, 1H, H_d), 1.77-1.65 (m, 2H, H_b, H_c), 1.52-1.48 (m, 2H, H_c, H_d), 0.91 (s, 3H, H_h), 0.91 (s, 3H, H_i).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 204.4 (CHO), 137.8 (C_{arom}), 132.6 (Ph<u>C</u>H), 128.6 (C_{arom}), 127.1 (CH₂-<u>C</u>H=), 126.1(C_{arom}), 53.1 (C_a), 49.7 (C_e), 45.0 (C_g) 36.5 (C_f), 28.6 (C_b), 28.5 (C_d), 26.2 (C_c), 25.3 (C_h), 24.3 (C_i). HRMS-ESI m/z [M-H]₊ calcd for C₁₈H₂₃O: 255.1749; found: 255.1751.

2-(2-Bromophenyl)cyclopentane-1-carbaldehyde

(III-15j)

Obtained according to **Procedure N** and isolated as a colorless oil (52 mg, 0.21 mmol, 81%, dr 94 :06).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, CHO), 7.57 (dt, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.32-7.30 (m, 2H, H_{arom}), 7.10 (ddd, *J* = 8.1, 5.1, 4.0 Hz, 1H, H_{arom}), 3.85 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.95 (qd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H, C<u>H</u>CHO), 2.28 (dtd, *J* = 12.5, 7.6, 4.4 Hz, 1H, CH₂), 2.07 (dq, *J* = 8.7, 6.8 Hz, 2H, CH₂), 2.00-1.79 (m, 2H, CH₂), 1.74 (dq, *J* = 12.7, 8.4 Hz, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 202.7 (CHO), 142.5 (C_{arom}), 133.2 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 124.8 (C_{arom}), 59.0 (<u>C</u>H-CHO), 45.9 (<u>C</u>H-C_{arom}), 34.4 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.1 (CH₂).
HRMS-ESI *m/z* [M-H]⁺ calcd for C₁₂H₁₂OBr: 221.0072; found: 251.0074.

2-Ferrocenylcyclopentane-1-carbaldehyde

(III-15m)



To a solution of III-5m (90 mg, 0.26 mmol) in CH₂Cl₂ (3.5 mL) was added Cp₂Zr(H)Cl (136 mg, 0.52 mmol) in one portion at room temperature. The resulting mixture was stirred until complete dissolution (ca 30 min). Then I₂ (66 mg, 0.26 mmol) was added in one portion at rt, then the stirring was continued for 30 min at rt. Water (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with THF (3 mL), then *t*BuOK (22 mg, 0.2 mmol) was added at 0°C. The resulting mixture was stirred 30 min at rt. Water (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with Et₂O (2 x 10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/Et₂O (80/20) to give **III-15m** a red oil ((25 mg, 0.09 mmol, 35%) dr >98 :02.

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.64 (d, J = 2.8 Hz, 1H, CHO), 4.14 (s, 5H, H_{arom}), 4.11-4.02 (m, 4H, H_{arom}), 3.08 (q, J = 8.0 Hz, 1H, CH-Carom), 2.69 (qd, J = 7.9, 2.8 Hz, 1H, C<u>H</u>-CHO), 2.11-2.01 (m, 1H, CH₂), 1.88 (q, J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.79-1.54 (m, 3H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 204.1 (CHO), 68.1 (C_{arom}), 67.1 (C_{arom}), 66.9 (C_{arom}), 66.9 (C_{arom}), 66.1 (C_{arom}), 58.6 (<u>C</u>H-CHO), 39.3 (<u>C</u>H-C_{arom}), 33.9 (CH₂), 26.4 (CH₂), 24.7 (CH₂). HRMS-ESI m/z [M[·]]⁺ calcd for C₁₆H₁₈OFe: 282.0707; found: 282.0708.

(1S,2S)-2-(Thiophen-2-yl)cyclopentane-1-carbaldehyde

(III-15n)

Obtained according to **Procedure N** and isolated as a colorless oil (47 mg, 0.26 mmol, 76%, dr 95 :05) ee > 99% ; $[\alpha]_D 85^\circ$ (*c* 1.3 , CH₂Cl₂);

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, CHO), 7.14 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 6.92 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H_{arom}), 6.85 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H_{arom}), 3.65 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.95-2.88 (m, 1H, C<u>H</u>-CHO), 2.25 (ddd, *J* = 16.1, 7.6, 3.7 Hz, 1H, CH₂), 2.07-1.96 (m, 2H, CH₂), 1.95-1.80 (m, 1H, CH₂), 1.79-1.66 (m, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 202.7 (CHO), 147.7 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 123.7 (C_{arom}), 123.4 (C_{arom}), 60.1 (<u>C</u>H-CHO), 41.6 (<u>C</u>H-C_{arom}), 36.2 (CH₂), 26.6 (CH₂), 25.0 (CH₂).

MS-El *m/z* : 180 [M]+ (70%).

2-(2-(Benzyloxy)ethyl)cyclopentane-1-carbaldehyde

(III-15o)

Obtained according to **Procedure N** and isolated as a colorless oil (50 mg, 0.22 mmol, 81%, dr 93 :07).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.56 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 5H, H_{arom}), 4.48 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 4.46 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH_AH_BPh), 3.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂OBn), 2.40 (tt, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1H, H_A), 2.28 (h, *J* = 7.7 Hz, 1H), H_e), 1.98-1.86 (m, 1H, H_d), 1.88-1.82 (m, 2H,H_b), 1.77-1.67 (m, 3H, H_f, H_c), 1.64-1.55 (m, 1H, H_c), 1.30 (dq, *J* = 12.3, 8.4 Hz, 1H, H_d).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 204.0 (CHO), 138.5 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 73.0 (O<u>C</u>H₂Ph), 69.0 (CH₂OBn), 58.0 (C_a), 38.3 (C_e), 35.1 (C_f), 33.1 (C_d), 26.8 (C_b), 25.0 (C_c). HRMS ESI m/Z [M+Na]⁺ calcd for C₁₅H₂₀O₂Na: 255.1361; found: 255. 1361.

Methyl (E)-3-((1R,2S)-2-phenylcyclopentyl)acrylate (III-17)



To a solution of **III-15a** (210 mg, 1.21 mmol) in DCM (5 mL) was added methyl 2- (triphenylphosphoranyli-dene)acetate (808 mg, 2.42 mmol at room temperature. The resulting mixture was stirred 24 h at 80°C and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2CI_2 (Rf 0.8) to give as a colorless oil (280 mg, 1.21 mmol, 100%), E/Z 93 :07, $[\alpha]_D$ +123° (c 1.26, CH_2CI_2).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.39-7.24 (m, 2H, H_{arom}), 7.23-7.07 (m, 3H, H_{arom}), 6.90 (dd, *J* = 15.7, 8.1 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHCO), 5.65 (dd, *J* = 15.7, 1.1 Hz, 1H, =C<u>H</u>CO), 3.67 (s, 3H, OMe), 2.82 (td, *J* = 9.7, 7.9 Hz, 1H, CH-Ph), 2.74-2.65 (m, 1H, C<u>H</u>CH=), 2.20-2.13 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 3H), 1.73-1.57 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.1 (CO), 151.8 (<u>C</u>H=CHCO), 143.5 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 120.2 (=<u>C</u>HCO), 52.2 (OCH₃), 51.3 (CH), 50.7 (CH), 35.2 (CH₂), 32.5 (CH₂), 24.3 (CH₂).
HRMS ESI *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₉O₂: 231.1385; found: 231.1380.

Methyl (S)-3-(benzyl((S)-1-phenylethyl)amino)-3-((1S,2S)-2-phenylcyclopentyl)propanoate (III-18)

To solution of BuLi (c 2.2, 0.28 mL) in THF (2mL) was added (*S*)-*N*-benzyl-1-phenylethan-1-amine (148 mg, 0.7 mmol) at -78°C. The resulting mixture was stirred 30 min at -78°C. Then was added **III-15a** (95 mg, 0.41 mmol). The resulting mixture was stirred 1 h at rt. NH₄Cl (5 mL) was added, and the layers were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (2 x 5 mL). The organic phases were

combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give as a colorless oil (90 mg, 0.2 mmol, 49%), dr 90 :10, $[\alpha]_D$ +48° (*c* 0.7 , CH₂Cl₂).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.39-7.08 (m, 14H, H_{arom}), 6.89 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 3.73-3.64 (m, 2H, H_H, H_I), 3.56 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H, H_H), 3.38 (dt, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 1H, H_F), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 2.66 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_D), 2.39 (qd, *J* = 8.6, 3.5 Hz, 1H, H_E), 2.26 (dd, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H, H_G), 2.11 (dd, *J* = 14.4, 4.6 Hz, 1H, H_G), 2.04-1.96 (m, 1H, H_C), 1.95-1.88 (m, 1H, H_A), 1.88-1.78 (m, 1H, H_B), 1.78-1.69 (m, 1H, H_C), 1.68-1.61 (m, 1H, _B), 1.56-1.49 (m, 1H, H_A), 1.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H_I).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (CO), 145.8 (C_{arom}), 143.4 (C_{arom}), 141.1 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 56.4 (C_l), 54.6 (C_F), 51.6 (OMe), 51.50 (C_E), 51.0 (C_H), 50.8 (C_D), 34.7 (C_C), 34.6 (C_G), 28.3 (C_A), 25.4 (C_B), 15.6 (<u>C</u>H₃-CH₁). HRMS ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₃₀H₃₆NO₂: 442.2746; found: 442.2748.

(R)-2-Methyl-N-((E)-((15,25)-2-phenylcyclopentyl)methylene)propane-2-sulfinamide (III-19)

O No-N	\square
t-Bu	\sim
	Ρ̈́h

To a solution of **III-15a** (114 mg, 0.66 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added (R)-2-methylpropane-2-sulfinamide (80 mg, 0.66 mmol) and $CuSO_4$ (209 mg, 1.32 mmol). The resulting mixture was stirred 72h at 80°C. Brine (5 mL) was added, and the layers were separated and the aqueous phase was extracted with AE (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give as a colorless oil (184 mg, 0.66 mmol, 100%), [α]_D - 31° (*c* 1.42, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H, CH=), 7.31-7.08 (m, 5H, H_{arom}), 3.21-3.02 (m, 2H, CH-CH), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 4H), 0.96 (s, 9H, (CH₃)₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.3 (CH=), 142.9 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 56.5 (C_q(CH₃)₃), 53.9 (CH), 50.7 (CH), 35.7 (CH₂), 30.3 (CH₂), 24.7 (CH₂), 22.2 ((CH₃)₃). HRMS ESI m/z [M+Na]⁺ calcd for C₁₆H₂₄NOS: 278.1579; found: 278.1581.

(S)-N-((E)-((1S,2R)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)cyclopentyl)methylene)-2-methylpropane-2-sulfinamide (III-21)

t-Bu OBn

To a solution of **III-150** (130 mg, 0.54 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added (R)-2-methylpropane-2-sulfinamide (65 mg, 0.54 mmol) and $CuSO_4$ (172 mg, 1.08 mmol). The resulting mixture was stirred 72h at 80°C. Brine (5 mL) was added, and the layers were separated and the aqueous phase was extracted with AE (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give as a colorless oil (180 mg, 0.54 mmol, 100%), [α]_D: -143° (*c* 0.61 CH₂Cl₂).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.97 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, CH=), 7.35-7.24 (m, 5H, H_{arom}), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH_AH_BPh), 4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, OCH_AH_BPh), 3.52-3.41 (m, 2H, CH₂OBn), 2.61 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH-CH=), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.56 (dddd, *J* = 13.1, 9.0, 6.9, 5.8 Hz, 1H), 1.32 (dq, *J* = 12.6, 8.2 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.4 (CH=), 138.6 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 73.0 (OCH₂Ph), 69.3 (CH₂OBn), 56.5 (C_q-(CH₃)₃), 52.2 (CH-CH=), 41.1 (CH-CH₂), 34.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 30.1 (CH₂), 24.7 (CH₂), 22.5 ((CH₃)₃).

HRMS ESI m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{19}H_{30}NO_2S:336.1997$; found: 326.2003.

(R)-2-Methyl-N-((S)-1-((1S,2S)-2-phenylcyclopentyl)ethyl)propane-2-sulfinamide (III-20)

$$\begin{array}{c} O_{S} - N_{F} & B_{C} \\ t - Bu & H_{3}C & Ph \end{array}$$

To a solution of **III-19** (135 mg, 0.49 mmol) in DCM (3 mL) was added MeMgBr (c 3 M in Et₂O, 0.33 mL, 1 mmol) at -50°C. The resulting mixture was stirred 4 h at -50°C, then overnight at rt. Water (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **III-20** as a colorless oil (137 mg, 0.47 mmol, 96%), $[\alpha]_D + 34^\circ$ (c 0.98, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.27 (m, 2H, H_{arom}), 7.26-7.10 (m, 3H, H_{arom}), 3.41-3.29 (m, 1H, H_F), 3.04-2.74 (m, 2H, NH, H_D), 2.11-1.99 (m, 2H, H_E,H_C), 1.94-1.87 (m, 1H, H_B), 1.86-1.78 (m, 1H, H_A), 1.74-1.61 (m, 2H, H_C,H_A), 1.54-1.45 (m, 1H, H_B), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.15 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 145.4 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 56.0 (<u>C</u>_q-CH₃, 54.7 (C_E), 54.5 (C_F), 48.1 (C_D), 36.2 (C_C), 27.4 (C_B), 24.7 (C_A), 22.8 ((CH₃)₃), 22.7 (<u>C</u>H₃-CH_F). HRMS ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₈NOS: 294.1892; found: 294.1889.

(S)-N-((S)-1-((1S,2R)-2-(2-(Benzyloxy)ethyl)cyclopentyl)ethyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide



To a solution of **III-21** (30 mg, 0.09 mmol) in DCM (3 mL) was added MeMgBr (c 3 M in Et₂O, 60 μ L, 0.18 mmol) at -50°C. The resulting mixture was stirred 4 h at -50°C, then overnight at rt. Water (5 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **III-22** as a colorless oil (34 mg, 0.09 mmol, 100%), [α]_D: +9° (*c* 0.61 CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.26 (m, 5H, H_{arom}), 4.50 (d, J = 12.0 Hz, 1H, OCH_AH_BPh), 4.46 (d, J = 11.9 Hz, 1H, OCH_AH_BPh), 3.56-3.33 (m, 3H, CH₂OBn, CH-CH₃), 2.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H, NH), 1.89-1.66 (m, 5H), 1.58-1.44 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃-CH), 1.23-1.19 (m, 1H), 1.18 (s, 9H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.71, 128.44, 127.69, 127.59, 72.9 (CH₂Ph), 69.6 (CH₂OBn), 56.1 (<u>C</u>_q-(CH₃)₃), 55.09 (<u>C</u>H-CH₃), 52.6 (<u>C</u>H-CHCH₃), 38.5 (<u>C</u>H-CH₂), 35.3 (CH₂), 32.7 (CH₂), 27.2 (CH₂), 24.5 (CH₂), 23.2 (CH-C<u>H₃</u>), 22.9 (CH₃).

HRMS ESI m/z $[M+H]^+$ calcd for $C_{20}H_{34}NO_2S$: 352.2310; found: 352.2310.

Partie expérimentale,

chapitre IV

General procedure for the synthesis of Weinreb's amides IV-7/IV-24



Procedure A : To a solution of allylester (1.80 mmol) in THF (8 mL) and CH₃NH(OCH₃).HCl (0.337 g, 3.80 mmol) was slowly added a solution of *i*-PrMgCl (2 M in hexanes, 3.6 mL, 7.2 mmol) at 0°C. The stirring was continued for 1 h at 0°C, then a saturated aqueous solution of NH₄Cl (5 mL) and water (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/EA to give **IV-7 or IV-24**.

Procedure B : To a solution of *n*-BuLi (2.3 M in hexanes, 9.56 mL, 22.0 mmol) in THF (40 mL) was slowly added a solution of acid (11 mmol) in THF (15 mL) at -78°C. The resulting solution was stirred for 45 min at -78°C, then allylbromide (3.8 mL, 44.0 mmol) was added dropwise. The stirring was continued for 16 h at room temperature prior to the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2 x 15 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AE to give acid.

Procedure C : To solution of allylester (3.07 mmol) in EtOH (6 mL) was added KOH (0.170 g, 3.07 mmol). The resulting solution was stirred for 20 h at 40°C, then EtOH was removed under reduced pressure. To the residue, was added an aqueous solution of HCl (1M, 5 mL). The aqueous layer was extrated with CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). The orgnic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give acid.

Procedure D: To a solution of allylacid (9.66 mmol) in CH_2Cl_2 (60 mL) were successively added amine (12.56 mmol) and DMAP (122 mg, 1 mmol) at 0°C. The resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. Then a solution of $CH_3NH(OCH_3)$.HCl (1.319 g, 13.52 mmol) and Et_3N (2.02 mL) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added. The resulting mixture was stirred for 24 h at room temperature then brine (5 mL) and water (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 10 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/EA or PE/Et₂O to give **IV-7**.

1-Morpholino-2-phenylpent-4-en-1-one⁸²

(IV-2a)

(IV-2b)

Obtained according to **Procedure D** and isolated as a colorless oil (4.054g, 16.54 mmol, 89%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.11 (m, 5H), 5.75 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 5.08 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.48-3.30 (m, 3H), 3.05-2.70 (m, 4H), 2.62-2.44 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 139.7, 135.7, 129.2, 128.6, 126.6, 117.0, 66.9, 66.4, 46.1, 43.1, 42.2, 39.4, 37.4.

N,N-Dibenzyl-2-phenylpent-4-enamide²⁰¹

Bn Ph Bn Ph

Obtained according to **Procedure D** and isolated as a colorless oil (2.091 g, 5.92 mmol, 87%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 90 :10, rf: 0.70.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.36-7.20 (m, 11H, Harom), 7.13-7.08 (m, 2H, Harom), 7.07-7.01 (m, 2H, H_{arom}), 5.76 (ddt, J = 17.2, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.07-5.03 (m, 1H, CH_AH_B=), 5.03-4.96 (m, 2H, CH_AH_B=, CH-Ph), 4.54 (d, J = 17.1 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH₂-Ph), 4.18 (d, J = 5.7 Hz, 1H, CH₂-Ph), 3.80 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H, CH₂-Ph), 2.95 (dt, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H, CH_AH_B), 2.47 (dt, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H, CH_AH_B).

N-Methyl-N,2-diphenylpent-4-enamide

(IV-2c)

Ph N Ph

Obtained according to **Procedure D** and isolated as a colorless oil (1.86 g, 7.03 mmol, 78%). Rf 0.60 (PE/EA, 80:20).

NMR ¹**H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.29 (m, 3H, H_{arom}), 7.24-6.89 (m, 7H, H_{arom}), 5.66 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.01 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.95 (dd, *J* = 10.2, 2.0 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.53 (dd, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1H, CH-Ph), 3.23 (s, 3H, MeN), 2.84 (dt, *J* = 15.2, 7.9 Hz, 1H, CH_AH_B), 2.35 (dt, *J* = 13.6, 6.5 Hz, 1H, CH_AH_B).

NMR ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 172.7 (CO), 143.7 (C_{arom}), 139.9 (C_{arom}), 136.2 (CH=), 129.6 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 116.5 (CH₂=), 49.1 (CH-Ph), 39.3 (CH₂), 37.7 (CH₃N).

²⁰¹ E. Barde, A. Guérinot, J. Cossy, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 6068.

N-Benzyl-N-methoxy-2-phenylpent-4-enamide

(IV-2d)



Obtained according to **Procedure D** and isolated as a colorless oil (295 mg, 1.54 mmol, 51%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 70 :30, rf: 0.80.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.41-7.12 (m, 10H, H_{arom}), 5.76 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.06 (dt, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.98 (dd, *J* = 10.3, 1.8 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.87 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH_AH_B-Ph), 4.68 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH_AH_B-Ph), 4.12 (br s, 1H, CH-Ph), 3.43 (s, 3H, OMe), 2.89 (dddd, *J* = 14.3, 8.5, 7.0, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.49 (dt, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 139.6 (C_{arom}), 136.5 (C_{arom}), 136.1 (CH=), 128.6 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 116.7 (CH₂=), 62.2 (OMe), 48.9 (CH₂-Ph), 47.9 (CH-Ph), 38.3 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/z [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₂NO₂: 296.1651; found: 296.1651.

N-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-2-phenylpent-4-enamide (IV-2f)

MeO O Ph

Obtained according to **Procedure D** and isolated as a colorless oil (793 mg, 2.69 mmol, 68%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.40.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.18 (m, 3H, H_{arom}), 7.18-7.01 (m, 2H, H_{arom}), 6.95-6.80 (m, 4H, H_{arom}), 5.68 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.02 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.97 (ddt, *J* = 10.3, 2.2, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.56 (dd, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1H, CH-Ph), 3.22 (s, 3H, CH₃N), 2.85 (dddt, *J* = 14.0, 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.37 (dtt, *J* = 14.4, 6.6, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=). ¹³C NMP (126 MHz, CDCl₃) δ 172 0 (CO) 159 0 (C) 140 0 (C) 126 5 (C) 126 2 (CH=) 129 2

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (CO), 159.0 (C_{arom}), 140.0 (C_{arom}), 136.5 (C_{arom}), 136.2 (CH=), 129.2 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 116.5 (CH₂=), 114.7 (C_{arom}), 55.6 (OMe), 48.9 (CH-Ph), 39.3 (<u>C</u>H₂-CH=), 37.9 (CH₃N).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₂NO₂: 296.1650; found: 296.1651.

2-(Naphthalen-1-yl)pent-4-enoic acid



Obtained according to **Procedure B** and isolated as a yellow solid (1.025 g, 4.54 mmol, 91%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 50 :50, rf: 0.60.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.88 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.58-7.44 (m, 4H, H_{arom}), 5.81 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.13 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B=), 5.02 (dq, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>=), 4.50 (dd, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H, C<u>H</u>-COOH), 3.01 (dddt, *J* = 15.6, 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B-CH=), 2.68 (dtt, *J* = 14.5, 6.5, 1.4 Hz, 1H, CH_A<u>H_B</u>-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179.4 (CO), 135.2 (CH=), 134.2 (C_{arom}), 134.1 (C_{arom}), 131.6 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 125.8 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 125.2 (C_{arom}), 123.1 (_{Carom}), 117.4 (CH₂=), 46.4 (CH), 36.9 (CH₂).

2-(Phenylthio)pent-4-enoic acid

HO₂C _ SPh

Obtained according to **Procedure B** and isolated as a colorless oil (680 mg, 3.27 mmol, 65%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 60 :40, rf: 0.35.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (s, 1H, COOH), 7.52-7.45 (m, 2H, H_{arom}), 7.40-7.27 (m, 3H, H_{arom}), 5.84 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.27-5.08 (m, 2H, CH₂=), 3.68 (dd, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 1H, CH-S), 2.63 (dddt, *J* = 15.6, 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.53 (dtt, *J* = 14.6, 6.6, 1.4 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177.7 (CO), 133.6 (CH=), 133.3 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 118.5 (CH₂=), 50.3 (CH-S), 35.6 (<u>C</u>H₂-CH).

N-Methoxy-N-methyl-2-(naphthalen-1-yl)pent-4-enamide (IV-7e)



Obtained according to **Procedure D** and isolated as a colorless oil (685 mg, 2.42 mmol, 56%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.55.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.87 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.61-7.47 (m, 3H, H_{arom}), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{arom}), 5.83 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.10 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.98 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.90 (br s, 1H, CH), 3.17 (s, 3H, OMe), 3.11 (s, 3H, CH₃N), 2.97 (dt, *J* = 14.9, 7.8 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.54 (dt, *J* = 13.3, 6.4 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.6 (CO), 136.6 (CH=), 134.1 (C_{arom}), 131.3 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 125.0 (C_{arom}), 123.0 (C_{arom}), 116.4 (CH₂=), 61.0 (OMe), 43.0 (br s, <u>C</u>H-CH₂), 38.2 (CH₂), 32.5 (br s, CH₃N).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₁₉NO₂: 270.1494; found: 270.1494.

N-Methoxy-N-methyl-2-(phenylthio)pent-4-enamide

Obtained according to **Procedure D** and isolated as a colorless oil (0.500 g 1.99 mmol, 61%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.42

(IV-7f)

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.56-7.42 (m, 2H, H_{arom}), 7.39-7.26 (m, 3H, H_{arom}), 5.79 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.11 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, C<u>H_AH</u>_B=), 5.06 (ddd, *J* = 10.2, 1.9, 1.0 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.18 (br s, 1H, CH--S)), 3.59 (s, 3H, OMe), 3.17 (s, 3H, CH₃N), 2.67 (dddt, *J* = 14.2, 9.2, 6.8, 1.2 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B-CH=), 2.48 (dddt, *J* = 14.3, 7.3, 6.1, 1.3 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 134.7 (C_{arom}), 133.9 (CH=), 129.0 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 117.8 (CH₂=), 61.6 (OMe), 46.3 (CH-S), 36.3 (<u>C</u>H₂-CH), 32.5 (Br s, CH₃N).

N-Methoxy-N-methyl-2-(6-methylpyridin-2-yl)pent-4-enamide

(IV-7g)

Obtained according to **Procedures C and D** and isolated as a yellow oil (0.351 g 1.640 mmol, 53%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 60 :40, rf: 0.34.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}), 5.79 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.08 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.98 (ddt, *J* = 10.2, 2.1, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.40 (br s, 1H, CHCO), 3.57 (s, 3H, OCH₃), 3.19 (s, 3H, CH₃N), 2.84 (dt, *J* = 15.3, 7.9 Hz, 1H, CH_AH_BCH=), 2.63-2.55 (m, 1H, CH_AH_BCH=), 2.53 (s, 3H, CH₃C_{arom}). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.7 (C_{arom}), 157.8 (C_{arom}), 137.0 (C_{arom}), 135.8 (CH=), 121.6 (C_{arom}), 119.1 (C_{arom}), 116.8 (CH₂=), 61.6 (OMe), 50.0 (CHCO), 37.4 (CH₂), 32.4 (CH₃N), 24.5 (CH₃C_{arom}), CO is missing. HRMS-ESI *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₈N₂O₂: 235.1447; found: 235.1447.

N-Methoxy-N-methyl-2-(3-phenylpropyl)pent-4-enamide (IV-7i)

Obtained according to **Procedure A** and isolated as a colorless oil (395 mg, 1.51 mmol, 82%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 50 :50, rf: 0.46.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.22 (m, 2H, H_{arom}), 7.21-7.11 (m, 3H, H_{arom}), 5.75 (ddt, J = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H, CH=), 5.05 (dt, $J = 17.0, 1.7 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{CH}_{A}\text{H}_{B}=$), 5.02-4.96 (m, 1H, CH_AH_B=), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.18 (s, 3H, CH₃N), 2.94 (br s, 1H, CH-CO), 2.65-2.53 (m, 2H, CH₂-Ph), 2.38 (dt, $J = 15.0, 7.6 \text{ Hz}, 1\text{ H}, \text{CH}_{A}\text{H}_{B}\text{CH}=$), 2.18 (dt, $J = 13.6, 6.6 \text{ Hz}, 1\text{ H}, \text{CH}_{A}\text{H}_{B}\text{CH}=$), 1.76-1.49 (m, 4H, CH₂CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.4 (C_{arom}), 136.2 (CH=), 128.5 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 125.8 (C_{arom}), 116.6 (CH₂=), 61.6 (OMe), 40.7 (<u>C</u>H-CO), 37.0 (CH₂), 36.1 (CH₂), 32.3 (br s, CH₃N), 32.1 (CH₂), 29.6 (CH₂). HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₃NO₂: 262.1807; found: 262.1808.

2-Isobutyl-N-methoxy-N-methylpent-4-enamide

(IV-7j)

MeO_{`N}

Obtained according to **Procedure A** and isolated as a colorless oil (515 mg, 2.59 mmol, 62%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 70 :30, rf: 0.35.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (ddt, J = 17.1, 10.0, 7.1 Hz, 1H, CH=), 5.03 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.97 (ddt, J = 10.2, 2.1, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.67 (s, 3H, OMe), 3.16 (s, 3H, CH₃N), 2.99 (br s, 1H, CH-CO), 2.33 (dddt, J = 15.0, 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.14 (dt, J = 13.7, 6.6 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 1.59 (ddd, J = 13.1, 8.7, 6.0 Hz, 1H, CH_AH_B-CH(CH₃)₂), 1.55-1.48 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.25 (ddd, J = 12.9, 7.5, 5.4 Hz, 1H, CH_AH_B-CH(CH₃)₂), 0.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H, CH₃), 0.87 (d, J = 8.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 136.4 (CH=), 116.4 (CH₂=), 61.5 (OMe), 41.4 (CH₂-CH(CH₃)₂), 38.8 (CH-CO), 37.2 (CH₂-CH=), 32.3 (br s, CH₃N), 26.1 (CH-(CH₃)₂), 23.0 (CH₃), 22.6 (CH₃). HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₂₁NO₂: 200.1651; found: 200.1651.

2-Benzyl-N-methoxy-N-methylhex-5-enamide

(IV-24)

MeO.

Obtained according to **Procedure A** and isolated as a colorless oil (0.425 g, 1.72 mmol, 95%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.09 (m, 5H, H_{arom}), 5.76 (ddt, J = 16.9, 10.0, 6.6 Hz, 1H, CH=), 4.99 (dq, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.94 (dd, J = 10.1, 1.9 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.32 (s, 3H, OMe), 3.10 (s, 3H, CH₃N), 3.13-3.09 (m, 1H, CH-CO), 2.97 (dd, J = 13.2, 8.8 Hz, 1H, CH_AH_B-CH), 2.67 (dd, J = 13.3, 6.0 Hz, 1H, CH_AH_B-CH), 2.15-1.88 (m, 2H, CH₂), 1.90-1.74 (m, 1H, CH₂), 1.63-1.51 (m, 1H, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176.4 (CO), 140.2 (C_{arom}), 138.3 (CH=), 129.2 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 114.9 (CH₂=), 61.2 (OMe), 47.1 (<u>C</u>H-CO), 42.9 (CH₃N), 38.8 (CH₂), 31.8 (CH₂), 31.7 (CH₂). HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₂₁NO₂: 248.1651; found: 248.1654.

General procedure for the synthesis of Weinreb's amides IV-7



(S)-4-Benzyl-3-(2-phenylacetyl)oxazolidin-2-one.²⁰²



To a solution of **(S)-4-benzyloxazolidin-2-one** (2.03 g, 11.5 mmol) in THF (40 mL) was slowly added a solution of n-BuLi (2.5 M in THF, 4.6 mL, 11.5 mmol) at 0°C. The mixture was cooled down to -70°C then, a solution of phenylacethylchloride (1.78 g, 11.5 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise. The srirring was continued for 1h at -70°C then warmed to rt prior to the addition of a saturated aqueous solution of NH₄Cl (20 mL). The organic solution was washed with brine (20 mL), dried over NaSO₄, filtered ans concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/EA (80:20) to give **IV-18k** (2.65 g, 8.97 mmol, 78%) as a colorless oil. Rf 0.40 (PE/EA, 80:20); $[\alpha]_{D}$ + 101 (c 1, CH₂Cl₂);

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.42-7.35 (m, 4H, H_{arom}), 7.35-7.26 (m, 4H, H_{arom}), 7.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, H_{arom}), 4.71 (ddt, *J* = 9.4, 7.5, 3.2 Hz, 1H, CH), 4.37 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH_AH_BCO), 4.30 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CH_AH_BCO), 4.24 (dd, *J* = 9.1, 7.6 Hz, 1H, CH_AH_BO), 4.20 (dd, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H, CH_AH_BO), 3.30 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H, CH-CH_AH_B-Ph), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 9.5 Hz, 1H, CH-CH_AH_B-Ph).

(S)-4-Benzyl-3-(3-phenylpropanoyl)oxazolidin-2-one.²⁰³

(IV-18I)

Obtained according to **Procedure E** and isolated as a colorless oil (0.99 g, 3.2 mmol, 75%); Rf 0.35 (PE/EA, 80:20); $[\alpha]_D$ + 98 (c 1.07, CHCl₃);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.13 (m, 10H, H_{arom}), 4.69 (ddt, J = 9.5, 6.9, 3.4 Hz, 1H, CH), 4.24-4.15 (m, 2H, CH₂O), 3.39-3.22 (m, 3H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 13.4, 9.6 Hz, 1H, CH-C<u>H</u>_AH_B-Ph). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.6 (NCO), 153.6 (OCON), 140.6 (C_{arom}), 135.3 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 66.3 (CH₂O), 55.3 (CH), 38.0 (CH₂), 37.3 (CH₂), 30.4 (CH₂)

(S)-3-[5-(Benzyloxy)pentanoyl]-4-isopropyloxazolidin-2-one.²⁰⁴

(IV-18m

∽_OBn

Obtained according to **Procedure E** and isolated as a colorless oil (1.71 g, 5.4 mmol, 69%); Rf 0.5 (PE/EA, 80:20); $[\alpha]_D$ + 54 (c 1.09, CH₂Cl₂).

²⁰² Y. Lu, P. Schiller, *Synthesis*, **2001**, 1639.

 ²⁰³ M.K. Edmonds, F.H.M. Graichen, J. Gardiner, A.D. Abel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 885.
²⁰⁴ J.S. Yadav, N.R., Reddy, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3265.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.35 (m, 4H, H_{arom}), 7.29 (m, 1H, H_{arom}), 4.52 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.46-4.17 (m, 3H, OCH₂CH), 3.52 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, CH₂Obn), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.93 (dt, *J* = 17.0, 7.3 Hz, 1H, CH), 2.38 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C<u>H₃-CH), 0.88 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃-CH).</u>

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (NCO), 154.1 (OCO), 138.6 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 72.8, 69.9, 63.3, 58.4, 35.2, 29.1, 28.4, 21.2, 17.9 (CH₃), 14.7 (CH₃).

(S)-4-Benzyl-3-[(S)-2-phenylpent-4-enoyl]oxazolidin-2-one.²⁰⁵ (IV-19k) Procedure F.



To a solution of **IV-18k** (2.55 g, 8.64 mmol) in THF (50 mL) was slowly added a solution of NaHMDS (1 M in THF, 11.25 mL, 11.25 mmol) at -70°C. After 1 h of stirring at -70°C, allyl bromide (2.2 mL, 25 mmol) was added dropwisely at the reaction mixture was stirred at- 50°C for 3 h, prior to the addition of a saturated solution of NH₄Cl (20 mL). The layers were separated ansd the aquous phases was extracted with (AcOEt (2 x 20 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/Et₂O to give **IV-19k** (1.68 g, 5.1 mmol, 59%) as a colorless oil. Rf 0.59 (PE/EA, 80:20); $[\alpha]_D + 111$ (c 1.08, CHCl₃).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.46-7.20 (m, 10H, H_{arom}), 5.79 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, 1H, CH=), 5.20 (dd, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.12 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.04 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H, OCH_AH_B), 4.64-4.56 (m, 1H, CHN), 4.10 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, OCH_AH_B), 4.04 (dd, *J* = 8.8, 7.9 Hz, 1H, CH-Ph), 3.34 (dd, *J* = 13.4, 3.3 Hz, 1H, CH_AH_B-Ph), 2.95 (dt, *J* = 15.2, 8.1 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.77 (dd, *J* = 13.3, 9.8 Hz, 1H, CH_AH_B-Ph), 2.55 (dt, *J* = 12.8, 6.3 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=);

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.6 (NCO), 153.1 (OCO), 138.3 (C_{arom}), 135.4 (CH=), 135.4 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 129.1 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 117.3 (CH₂=), 65.9 (OCH₂), 55.9 (CHN), 48.3 (CHPh), 38.5 (CH₂), 38.1 (CH₂).

(S)-4-Benzyl-3-[(S)-2-benzylpent-4-enoyl]oxazolidin-2-one.²⁰⁶ (IV-19I)

Obtained according to **Procedure F** and isolated as a colorless oil (0.775 g, 2.2 mmol, 70%); Rf 0.50 (PE/EA, 80:20); $[\alpha]_D$ + 113 (c 1.00, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.16 (m, 10H, H_{arom}), 5.86 (ddt, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.13 (dq, *J* = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (ddt, *J* = 10.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 4.50-3.80 (m, 4H, OCH₂CH, CHCO) 3.23

²⁰⁵ T.K. Chakraborty, A. Ghosh, *Synlett*, **2002**, 2039.

²⁰⁶ M. Tredwell, J.A.R. Luft, M. Schuler, K. Tenza, K.N. Houk, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 357.

(dd, *J* = 13.4, 3.4 Hz, 1H, C<u>H</u>H-Ph), 2.96 (dd, *J* = 13.4, 8.9 Hz, 1H, C<u>H</u>H-Ph), 2.85(dd, *J* = 13.4, 6.5 Hz, 1H, C<u>H</u>H-Ph), 2.65 (dd, *J* = 13.4, 9.9 Hz, 1H, C<u>H</u>H-Ph), 2.56 (dt, *J* = 14.4, 7.8 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B-CH=), 2.36 (dt, *J* = 12.7, 5.6 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.4 (NCO), 153.1 (OCO), 139.0 (C_{arom}), 135.5 (CH=), 135.1 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 129.2 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 117.5 (CH₂=),65.9 (OCH₂), 55.6 (CHN), 44.0 (<u>C</u>HCO), 38.4 (CH₂), 38.1 (CH₂), 36.4 (CH₂).

(S)-2-Phenylpent-4-enoic acid (IV-20k) Procedure G



To a solution of LiOH (375 mg, 9 mmol) in aqueous H_2O_2 (30%, 6.15 mL), was added a solution of **IV-19k** (1.5 g, 4.47 mmol) in THF (22 mL) and water (11 mL) at 0°C. The resulting solution was stirred for 4 h at 0°C. Then a saturated aqueous solution of Na_2SO_3 (10 mL) was added and the stirring was continued for 90 min at room temperature. CH_2Cl_2 (20 mL) was added and the layers were separated. The aqueous phase was acidified with HCl (10%) and extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AE to give **IV-20k** (0.506 g, 2.77 mmol, 62%) as a colorless oil. $[\alpha]_D + 76$ (c 1 CH_2Cl_2). Rf 0.60 (PE/EA, 80:20).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 10.58 (s, 1H, COOH), 7.41-7.27 (m, 5H, H_{arom}), 5.73 (dddd, J = 15.8, 10.2, 7.5, 6.2 Hz, 1H, CH=), 5.10 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.06-4.99 (m, 1H, CH_AH_B=), 3.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H, C<u>H</u>-Ph), 2.84 (dddd, J = 14.4, 8.4, 7.1, 1.4 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B), 2.54 (dtt, J = 14.2, 6.9, 1.4 Hz, 1H, CH_AH_B=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179.7 (CO), 137.9 (C_{arom}), 135.0 (CH=), 128.8 (C_{arom}), 128.2 (_{Carom}), 127.7 (C_{arom}), 117.4 (CH₂=), 51.4 (CH-Ph), 37.1 (CH₂).

(S)-2-Benzylpent-4-enoic acid

(IV-20I)

CO₂H Ph

Obtained according to **Procedure G** and isolated as a colorless oil (0.270 g, 1.42 mmol, 67%). Rf 0.10 (PE/Et₂O, 80:20); $[\alpha]_D$ + 21 (c 1, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.14 (s, 1H, COOH), 7.37-7.17 (m, 5H, C_{arom}), 5.81 (ddt, J = 17.1, 10.2, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.15-5.07 (m, 2H, CH₂=), 3.04-2.94 (m, 1H, CH₂-Ph), 2.86-2.76 (m, 2H, CHCH₂-Ph), 2.46-2.37 (m, 1H, CH_AH_B), 2.37-2.26 (m, 1H, CH_AH_B).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 181.3 (CO₂H), 138.9 (C_{arom}), 134.8 (CH=), 129.0 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.4, 126.6 (C_{arom}), 117.6 (CH₂=), 47.1 (<u>C</u>HCO), 37.4 (CH₂-Ph), 35.7 (<u>C</u>H₂CH=).

(R)-2-[3-(Benzyloxy)propyl]pent-4-enoic acid

(IV-20m)



Obtained according to **Procedure G** and isolated as a colorless oil (0.75 g, 3.0 mmol, 72%). Rf 0.10 (PE/Et₂O, 80:20); $[\alpha]_D$ + 11 (c 1.19, CH₂Cl₂).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.38-7.27 (m, 5H, H_{arom}), 5.76 (ddt, J = 17.0, 10.1, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.08 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B=), 5.04 (ddt, J = 10.1, 2.0, 1.1 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.50 (s, 2H, CH₂Ph), 3.53-3.44 (m, 2H, CH₂OBn), 2.52-2.42 (m, 1H, C<u>H_A</u>H_B-CH=), 2.40 (dddt, J = 14.8, 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 2.26 (dddt, J = 14.2, 7.2, 5.9, 1.3 Hz, 1H), 1.74-1.60 (m, 4H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 181.6 (CO), 138.3 (C_{arom}), 135.1 (CH=), 128.4 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 117.1 (CH₂=), 72.9 (CH₂Ph), 69.9 (CH₂OBn), 44.9 (<u>C</u>HCO₂H), 36.2 (<u>C</u>H₂CH=), 28.1 (<u>C</u>H₂CH₂CH₂OBn), 27.3 (<u>C</u>H₂CH₂OBn).

MeO

To a solution of IV-20k (0.36 g, 1.92 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) were successively added EDCI (0.66 g, 3.42 mmol) and DMAP (37 mg, 0.3 mmol) at rt. The resulting solution was stirred for 15 min at 0°C. Then a solution of CH₃NH(OCH₃).HCl (0.36 g, 3.7 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) with Et₃N (0.55 mL). The stirring was continued for 24 h at room temperature. Brine (5 mL) and water (5 mL) were added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 10 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AcOEt to give **IV-7k** (311 mg, 1.42 mmol, 74%) as a colorless oil. Rf 0.45 (PE/EA, 80:20); $[\alpha]_D + 95$ (c 1, CHCl₃).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.37-7.18 (m, 5H, H_{arom}), 5.74 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 6.9 Hz, 1H, CH=), 5.05 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B=), 5.01-4.94 (m, 1H, CH_A<u>H</u>_B=), 4.14-3.97 (m, 1H, CH), 3.46 (s, 3H, CH₃O), 3.15 (s, 3H, CH₃N), 2.84 (ddd, *J* = 14.1, 8.4, 7.0 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B-CH=), 2.46 (dtt, *J* = 14.0, 6.9, 1.4 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_B-CH=).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 139.7 (C_{arom}), 136.2 (CH=), 128.6 (C_{arom}), 128.2 (C_{arom}), 127.0 (C_{arom}), 116.6 (CH₂=), 61.3 (CH₃O), 47.7 (CH), 38.3 (CH₂), 32.3 (CH₃N).

(S)-2-Benzyl-N-methoxy-N-methylpent-4-enamide

(IV-7I)

MeO -------Ph

Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (0.355 g, 1.52 mmol, 64%). Rf 0.60 (PE/EA, 80:20); $[\alpha]_D$ + 40 (c 1, CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.14 (m, 5H, H_{arom}), 5.76 (ddt, J = 17.1, 10.1, 7.0 Hz, 1H, CH=), 5.07 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H, CH_AH_B=), 5.01 (dd, J = 10.3, 2.0 Hz, 1H, CH_AH_B=), 3.32 (s, 3H, CH₃O), 3.20 (br s,

1H, CH), 3.08 (s, 3H, CH₃N), 2.97 (dd, J = 13.3, 9.0 Hz, 1H, C<u>H_A</u>H_BPh), 2.71 (dd, J = 13.3, 5.8 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_BPh), 2.44 (dt, J = 14.8, 7.7 Hz,1H, C<u>H_A</u>H_B-CH=), 2.24 (dt, J = 13.5, 6.4 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B-CH=). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.9 (CO), 140.1 (C_{arom}), 135.8 (CH=), 129.2 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 116.8 (CH₂=), 61.2 (CH₃O), 43.2 (CH), 38.3 (CH₂), 36.7 (CH₂), 32.0 (CH₃N). HMRS ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₂₀NO₂: 234.1494; found: 234.1496.

(R)-2-[3-(Benzyloxy)propyl]-N-methoxy-N-methylpent-4-enamide (IV-7m)

MeO N OBn

Obtained according to **Procedure H** and isolated as a colorless oil (718 mg, 2.47 mmol, 82%), Rf: 0.45 (PE/EA 70:30). [α]_D+2.1 (c 1, CH₂Cl₂);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.20 (m, 5H, H_{arom}), 5.75 (ddt, J = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H, CH=), 5.05 (dq, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.99 (dq, J = 10.1, 1.0 Hz, 1H, CH_AH_B=), 4.49 (d, J = 12.0 Hz, 1H, PhCH_AH_BO), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H, PhCH_AH_BO), 3.63 (s, 3H, CH₃O), 3.45 (tdd, J = 9.2, 6.2, 3.0 Hz, 2H, CH₂OBn), 3.17 (s, 3H, CH₃N), 2.93 (br s, 1H, CH), 2.38 (dt, J = 15.0, 7.6 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.19 (dt, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 1.71-1.54 (m, 4H, CH₂CH₂-CH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176.1 (CO), 138.6 (C_{arom}), 136.1 (CH=), 128.4 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 116.6 (CH₂=), 73.0 (PhCH₂O), 70.3 (CH₂OBn), 61.5 (CH₃O), 40.6 (CH), 37.0 (CH₂), 32.2 (CH₃N), 28.8 (CH₂), 27.8 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₅NO₃: 292.1913; found: 292.1915.

General procedure for the synthesis of cyclopentanol IV-3/ IV-8 and Cyclopentanamines

IV-4/ IV-9



Procedure I: To a solution of **IV-1** or **IV-7**(1 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added $Cp_2Zr(H)Cl$ (565 mg, 2.2 mmol) in one portion at room temperature. The resulting mixture was stirred until complete dissolution (ca 30 min). Then TMSOTf (0.34 mL, 2 mmol) was added dropwise at O°C, then the stirring was contuned for 1h30 at rt. Water (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/EA or PE/Et₂O to give **IV-3** or **IV-18**.

Procedure J: To a solution of **IV-1** or **IV-7** (1 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added $Cp_2Zr(H)Cl$ (565 mg, 2.2 mmol) in one portion at room temperature. The resulting mixture was stirred until complete dissolution (ca 30 min). Then $BF_3.OEt_2$ (0.51 mL, 2 mmol)or AcOH (2 mL) was added dropwise ar rt. And

the stirring was continued for 1h30 at rt. Water (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O (2 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/EA or PE/Et₂O to give **IV-4** or **IV-9**.

2-Phenylcyclopentan-1-ol

(IV-3)

·Ph 'nн

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (104 mg, 0.64 mmol, 73%, dr 89 :11), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20.

Cis isomer, rf: 0.65.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.11 (m, 5H, H_{arom}), 4.31 (td, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 3.06 (ddd, *J* = 11.6, 7.3, 4.2 Hz, 1H, CH-Ph), 2.21-1.65 (m, 7H, CH₂CH₂CH₂, OH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.0 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 75.9 (CH-OH), 52.1 (CH-Ph), 33.9 (CH₂), 27.5 (CH₂), 22.5 (CH₂).

(1*R*,2*S*)-Trans isomer (IV-8k), rf: 0.55. ee 97%. [α]_D -40° (c : 1,1 g/100 mL CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.14 (m, 5H, H_{arom}), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 1H, C<u>H</u>OH), 2.87 (dt, J = 9.6, 7.8 Hz, 1H, CH-Ph), 2.18-1.63 (m, 7H, CH₂CH₂CH₂, OH). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 80.4 (CH-OH), 54.5

2-(4-Methoxyphenyl)cyclopentan-1-ol

(CH-Ph), 34.0 (CH₂), 31.9 (CH₂), 21.8 (CH₂).

(IV-8a)

OMe ÒН

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (0.030 g, 0.15 mmol, 95%, dr 90 :10), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20.

Cis isomer, rf: 0.58.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.19 (m, 2H, H_{arom}), 6.92-6.87 (m, 2H, H_{arom}), 4.25 (td, *J* = 4.1, 1.2 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.01 (ddd, *J* = 11.5, 7.3, 4.2 Hz, 1H, CH-PMP), 2.11-1.65 (m, 7H, OH, CH₂CH₂CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.5 (C_{arom}), 131.8 (C_{arom}), 129.6 (C_{arom}), 114.1(C_{arom}), 75.8 (CH-OH), 55.4 (OMe), 51.3 (CH-PMP), 33.8 (CH₂), 27.7 (CH₂), 22.5 (CH₂).

Trans isomer, rf: 0.46.

NMR ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.03 (m, 2H, H_{arom}), 6.93-6.80 (m, 2H, H_{arom}), 4.09 (q, J = 7.3 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.81 (dt, J = 9.8, 7.8 Hz, 1H, CH-PMP), 2.19-2.02 (m, 3H), 1.92-1.60 (m, 4H). NMR ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 158.2 (C_{arom}), 135.3 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 114.0 (C_{arom}), 80.5 (CH-OH), 55.3 (OMe), 53.6 (CH-PMP), 33.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 21.6 (CH₂). 2-(Thiophen-2-yl)cyclopentan-1-ol

(IV-8b')



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (85 mg, 0.51 mmol, 80%, dr 91 :09), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20.

Cis Isomer rf: 0.50.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.01 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H, H_{arom}), 6.93 (dd, J = 2.9, 1.7 Hz, 1H, H_{arom}), 4.24 (td, J = 4.4, 1.5 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 3.29 (ddd, J = 11.3, 7.8, 4.0 Hz, 1H, C<u>H</u>-thio), 2.11-1.92 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.90-1.81 (m, 1H, CH₂), 1.79-1.65 (m, 1H, CH₂), 1.57 (br s, 1H, OH). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.5 (C_{arom}), 127.2 (C_{arom}), 125.0 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 75.9 (CH-OH), 47.7 (CH-Thio), 33.5 (<u>C</u>H₂-CHOH), 29.7 (<u>C</u>H₂-CH-thio), 22.1 (CH₂-CH₂).

Trans Isomer rf: 0.35

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.16 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 6.96 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H_{arom}), 6.89 (dd, *J* = 3.5, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, C<u>H</u>OH), 3.15 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H, C<u>H</u>-Thio), 2.27-2.20 (m, 1H, CH₂), 2.16-2.06 (m, 1H, CH₂), 1.91-1.77 (m, 4H, CH₂, OH), 1.73-1.63 (m, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 147.1 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 123.6 (C_{arom}), 123.2 (C_{arom}), 80.9 (CH-OH), 49.6 (CH_{Thio}), 33.5 (<u>C</u>H₂CHOH), 32.3 (<u>C</u>H₂CH_{Thio}), 21.4 (CH₂<u>C</u>H₂CH₂).

2-(4-Fluorophenyl)cyclopentan-1-ol

(IV-8c)

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (87 mg, 0.48 mmol, 95%, dr 94 :06), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20.

Cis Isomer rf: 0.40

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.25 (m, 2H, C_{arom}), 7.07-7.00 (m, 2H, C_{arom}), 4.28 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 3.03 (ddd, *J* = 11.4, 7.2, 4.2 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.11-1.92 (m, 4H, CH₂), 1.87-1.82 (m, 1H, CH₂), 1.76-1.68 (m, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 130.1 (C_{arom}), 130.1 (C_{arom}), 115.5 (C_{arom}), 115.3 (C_{arom}), 75.8 (CH-OH), 51.3 (<u>C</u>H-C_{arom}), 34.0 (CH₂), 27.9 (CH₂), 22.5 (CH₂).

¹⁹**F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ** -116.54 (tt, *J* = 8.7, 5.4 Hz).

Trans Isomer, rf: 0.30.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.18 (m, 2H, H_{arom}), 7.03-6.96 (m, 2H, H_{arom}), 4.11 (q, J = 7.3 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 2.86 (dt, J = 10.1, 7.8 Hz, 1H, C<u>H</u>-C_{arom}), 2.21-2.05 (m, 2H, CH₂), 1.90-1.65 (m, 4H, CH₂), 1.63 (br s, 1H, OH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.6 (C_{arom}), 160.7 (C_{arom}), 139.0 (C_{arom}), 139.0 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 115.5 (C_{arom}), 115.3 (C_{arom}), 80.5 (CH-O, 53.75, 34.14, 32.03, 21.76. ⁹F NMR ¹ (471 MHz, CDCl₃) δ -117.02 (tt, J = 8.6, 5.4 Hz).

2-(2-Bromophenyl)cyclopentan-1-ol

(IV-8d)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (65 mg, 0.27 mmol, 77%, dr 87 :13), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.40. MS-EI *m/z* : 240.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.56 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.29 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 7.24 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 7.12-7.03 (m, 1H, H_{arom}), 4.32 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 3.47 (td, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.29 (dtd, *J* = 13.0, 8.5, 4.4 Hz, 1H, CH₂), 2.08 (ddt, *J* = 12.9, 8.4, 6.3 Hz, 1H, CH₂), 1.93 (dddd, *J* = 14.7, 13.2, 8.6, 6.2 Hz, 1H, CH₂), 1.86-1.78 (m, 1H, CH₂), 1.74 (ddt, *J* = 12.5, 9.3, 6.1 Hz, 1H, CH₂), 1.69-1.60 (m, 1H, CH₂).

³C NMR ¹ (126 MHz, CDCl₃) δ 142.6 (C_{arom}), 133.1 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 79.8 (CH-OH), 53.4 (<u>C</u>H-C_{arom}), 34.1 (CH₂), 31.4 (CH₂), 22.2 (CH₂).

(SR,RS)-2-(Naphthalen-1-yl)cyclopentan-1-ol

(IV-8e)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (80 mg, 0.38 mmol, 86%,), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.30.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{arom}), 7.86 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.74 (dt, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.51-7.47 (m, 1H, H_{arom}), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{arom}), 7.41 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H, H_{arom}), 4.48 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 3.79 (td, *J* = 8.2, 6.4 Hz, 1H, <u>C</u>H-C_{arom}), 2.48-2.30 (m, 2H, CH₂), 2.25-2.11 (m, 1H, CH₂), 2.05-1.95 (m, 1H, CH₂), 1.93-1.76 (m, 3H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 139.5 (C_{arom}), 134.1 (C_{arom}), 132.6 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 123.9 (C_{arom}), 122.6 (C_{arom}), 79.6 (CH-OH), 49.3 (<u>C</u>H-C_{arom}), 34.2 (CH₂), 31.9 (CH₂), 22.1 (CH₂).

2-Isobutylcyclopentan-1-ol

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (44 mg, 0.31 mmol, 57%, dr 79 :21), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.30.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (t, J = 3.3 Hz, 0.3H, C<u>H</u>-OH), 3.78 (q, J = 5.7 Hz, 0.7H, C<u>H</u>-OH), 2.03-1.48 (m, 7H), 1.37-1.05 (m, 4H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 0.9, CH₃), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 2.1H, CH₃), 0.90 (d, J = 5.6 Hz, 0.9H, CH₃), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 2.1H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 79.8 (CH-OH), 46.2 (<u>C</u>H-CH₂CH₂), 43.5 (CH₂), 34.6 (CH₂), 30.1 (CH₂), 26.6 (<u>C</u>H-CH₃), 23.6 (CH₃), 22.3 (CH₃), 21.9 (CH₂).

(IV-8g)

2-(3-Phenylpropyl)cyclopentan-1-ol

(IV-8h)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (57 mg, 0.51 mmol, 80%, dr 75 :25), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 90 :10, rf: 0.15.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.27 (m, 2H, H_{arom}), 7.24-7.14 (m, 3H, H_{arom}), 4.14 (td, J = 4.2, 1.6 Hz, 0.25H, C<u>H</u>-OH), 3.81 (q, J = 5.6 Hz, 0.75H, C<u>H</u>-OH), 2.77-2.56 (m, 2H), 2.04-1.09 (m, 12H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.7 (C_{arom}), 142.7 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 79.3 (CH-OH), 74.9 (CH-OH), 48.3 (CH-CH₂), 45.8 (CH-CH₂), 36.3 (CH₂), 36.2 (CH₂), 34.9 (CH₂), 34.7 (CH₂), 33.6 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.1 (CH₂), 28.9 (CH₂), 28.8 (CH₂), 21.9 (CH₂), 21.8 (CH₂).

2-Cinnamylcyclopentan-1-ol

(IV-8i)

Ρh

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (60 mg, 0.29 mmol, 96%, dr 70 :30), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20

Cis isomer, rf: 0.40

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) &** 7.36-7.33 (m, 2H, H_{arom}), 7.32 – 7.27 (m, 2H, H_{arom}), 7.23-7.17 (m, 1H, H_{arom}), 6.45 (d, J = 15.8 Hz, 1H, PhCH=), 6.28 (dt, J = 15.8, 7.1 Hz, 1H, C<u>H</u>=CHPh), 4.22 (td, J = 4.4, 1.7 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 2.44 (dtd, J = 15.1, 7.5, 1.3 Hz, 1H, C<u>H_AH_B-CH=), 2.31 (dtd, J = 14.2, 7.1, 1.5 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 1.93-1.76 (m, 4H, CH₂), 1.72-1.65 (m, 1H, CH₂), 1.66-1.54 (m, 1H, CH₂), 1.54-1.43 (m, 1H, CH₂), 1.28 (br s, 1H, OH).</u>

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 137.8 (Ph<u>C</u>H=), 130.5 (C_{arom}), 130.1 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.0 (CH₂<u>C</u>H=), 126.1 (C_{arom}), 74.7 (CH-OH), 45.8 (<u>C</u>H-CH₂), 34.9 (CH₂), 33.0 (CH₂), 28.9 (CH₂), 22.0 (CH₂).

Trans isomer rf: 0.30.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H, H_{arom}), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H_{arom}), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{arom}), 6.42 (d, J = 15.8 Hz, 1H, PhCH=), 6.25 (dt, J = 15.7, 7.1 Hz, 1H, CH₂C<u>H</u>=), 3.92 (q, J = 5.7 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 2.36 (dt, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B-CH=), 2.17 (dt, J = 14.0, 7.3 Hz, 1H, CH_AH_B-CH=), 2.01-1.83 (m, 3H, CH₂), 1.73 (dtd, J = 16.8, 10.8, 9.5, 6.4 Hz, 1H, CH₂), 1.66-1.47 (m, 3H, CH₂, OH), 1.29 (dq, J = 12.1, 7.8 Hz, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 137.7 (PhCH=), 131.1 (C_{arom}), 129.4 (Carom), 128.6 (C_{arom}), 127.1 (CH₂-<u>C</u>H=, 126.1 (C_{arom}), 78.8 (CH-OH), 48.2 (CH₂-<u>C</u>H), 37.2 (CH₂), 34.5 (CH₂), 29.8 (CH₂), 21.8 (CH₂).

2-(Phenylthio)cyclopentan-1-ol

(IV-8j)

SPh 'nн

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (77 mg, 0.37 mmol, 86%, dr > 95 :5), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.30.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.39 (m, 2H, H_{arom}), 7.33-7.25 (m, 2H, H_{arom}), 7.24-7.18 (m, 1H, Harom), 4.12 (dt, J = 6.3, 4.6 Hz, 1H, CH-S), 3.40 (td, J = 7.1, 4.4 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 2.26 (dtd, J = 13.6, 8.1, 5.4 Hz, 1H, CH₂), 2.07 (ddt, J = 13.2, 8.7, 6.6 Hz, 1H, CH₂), 1.83-1.71 (m, 2H, CH₂), 1.67-1.56 (m, 2H, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 135.7 (C_{arom}), 130.8 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 78.7 (CH-OH), 54.1 (CH-S), 33.3 (CH₂), 31.0 (CH₂), 21.9 (CH₂).

2-Phenylcyclopentan-1-ol

(IV-8I)

Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (104 mg, 0.64 mmol, 73%, dr 89 :11), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20.

Cis isomer, rf: 0.65.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.11 (m, 5H, H_{arom}), 4.31 (td, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 3.06 (ddd, J = 11.6, 7.3, 4.2 Hz, 1H, CH-Ph), 2.21-1.65 (m, 7H, CH₂CH₂CH₂, OH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 140.0 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 126.8 (C_{arom}), 75.9 (CH-OH), 52.1 (CH-Ph), 33.9 (CH₂), 27.5 (CH₂), 22.5 (CH₂).

(1*R*,2*S***)** Trans isomer **(IV-8k)**, rf: 0.55. ee 97%. [α]_D -40° (c : 1,1 g/100 mL CH₂Cl₂). ¹H NMR **(500 MHz, CDCl₃) δ** 7.37-7.14 (m, 5H, H_{arom}), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 2.87 (dt, *J* = 9.6, 7.8 Hz, 1H, CH-Ph), 2.18-1.63 (m, 7H, CH₂CH₂CH₂, OH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 80.4 (CH-OH), 54.5 (CH-Ph), 34.0 (CH₂), 31.9 (CH₂), 21.8 (CH₂).

2-Benzylcyclopentan-1-ol²⁰⁷



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (67 mg, 0.38 mmol, 56%, dr 72 :28), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.40. ee : 95%.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.32-7.17 (m,5H, H_{arom}), 3.91 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H, C<u>H</u>-OH), 2.76 (dd, *J* = 13.5, 6.9 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B-Ph), 2.55 (dd, *J* = 13.6, 8.3 Hz, 1H, C<u>H</u>_AH_B-Ph), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.76-1.53 (m, 3H), 1.46 (br s, 2H), 1.33-1.19 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl3) δ 141.2 (C_{arom}), 128.9 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 78.6 (CH-Ph), 50.0 (<u>C</u>H-CH₂Ph), 39.9 (CH₂), 34.3 (CH₂), 29.9 (CH₂), 21.6 (CH₂).

²⁰⁷ E. Enholm, A. Trivellas, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1063.

2-(3-(Benzyloxy)propyl)cyclopentan-1-ol

(IV-8m)



Obtained according to **Procedure I** and isolated as a colorless oil (65 mg, 0.27 mmol, 77%, dr 87 :13), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 50 :50, rf: 0.30.

¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.26 (m, 5H, H_{arom}), 4.51 (s, 0.4H, OCH₂Ph), 4.51 (s, 1.6H, OCH₂Ph), 4.15 (td, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 0.2H, C<u>H</u>OH), 3.81 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H, C<u>H</u>OH), 3.53-3.44 (m, 2H, CH₂OBn), 1.97-1.44 (m, 9H), 1.32-1.24 (m, 1H), 1.19-1.11 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.5 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 79.1 (CHOH), 72.9 (OCH₂Ph), 70.6 (<u>C</u>H₂OBn), 48.1 (<u>C</u>HCH₂), 34.7 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.2 (CH₂), 28.3 (CH₂), 21.8 (CH₂).

N,N-Dibenzyl-2-phenylcyclopentan-1-amine

(IV-4a)

۰Ph NBn₂

Obtained according to [Procedure J] and isolated as a colorless oil (20 mg, 0.06 mmol, 6%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.90.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.41-7.11 (m, 15H, H_{arom}), 3.73 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H, CH₂-Ph), 3.58 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H, CH₂-Ph), 3.55 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH₂-Ph), 3.36 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H, CHN), 3.15 (q, *J* = 9.4 Hz, 1H, CH-Ph), 2.13-2.03 (m, 1H, CH₂), 1.98-1.70 (m, 4H, CH₂), 1.66-1.58 (m, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 145.3 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.38 (C_{arom}), 128.30 (C_{arom}), 128.1, (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 126.7 (C_{arom}), 126.0 (C_{arom}), 67.8 (CHN), 54.5 (CH₂-Ph), 47.8 (CH-Ph), 34.1 (CH₂), 25.0 (br s, CH₂), 23.4 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₈N: 342.2222; found: 342.2221.

N-Methyl-N-(2-phenylcyclopentyl)aniline

Ph ⁻Ph

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (92 mg, 0.36 mmol, 33%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.90.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) \delta** 7.27-7.07 (m, 7H, H_{arom}), 6.73-6.60 (m, 3H, H_{arom}), 4.27 (q, *J* = 8.7 Hz, 1H, CHN), 3.22 (q, *J* = 9.3, 8.9 Hz, 1H, CHPh), 2.86 (s, 3H, CH₃N), 2.24-2.13 (m, 1H, CH₂), 2.10-1.97 (m, 1H, CH₂), 1.92-1.70 (m, 4H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.9 (C_{arom}), 143.8 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.4 (C_{arom}), 126.2 (C_{arom}), 116.5 (C_{arom}), 113.6 (C_{arom}), 67.3 (CHPh), 48.0 (CH-Ph), 32.7 (CH₂), 31.6 (CH₃N), 26.9 (CH₂), 22.6 (CH₂).

N-Benzyl-O-methyl-N-(2-phenylcyclopentyl)hydroxylamine

(IV-4c)

N~OMe

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (93 mg, 0.33 mmol, 75%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 90 :10, rf: 0.90.

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.42-7.15 (m, 10H, H_{arom}), 3.77 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, CH_AH_B-Ph), 3.74 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, CH_AH_B-Ph), 3.40 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH-N), 3.25 (s, 3H, OMe), 3.26-3.18 (m, 1H, CH-Ph), 2.19 (td, *J* = 12.7, 5.8 Hz, 1H, CH₂), 2.07-1.90 (m, 2H, CH₂), 1.86-1.71 (m, 2H, CH₂), 1.63 (dq, *J* = 12.7, 8.9 Hz, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 146.2 (C_{arom}), 138.2 (C_{arom}), 129.7 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 125.9 (C_{arom}), 73.7 (CH-N), 62.2 (OMe), 61.3 (CH₂N), 48.4 (CH-Ph), 35.9 (<u>C</u>H₂-CHPh), 28.3 (br s, <u>C</u>H₂-CHN), 24.5 (CH₂<u>C</u>H₂CH₂).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₂₄NO: 282.1858; found: 282.1859.

N-(2-(4-Methoxyphenyl)cyclopentyl)-N,O-dimethylhydroxylamine (IV-9a)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (0.150 g, 0.64 mmol, 76%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.60.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.14 (m, 2H, H_{arom}), 6.86-6.80 (m, 2H, H_{arom}), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH-N), 3.06-2.96 (m, 1H, CH-PMP), 2.48 (s, 3H, CH₃N), 2.18-1.71 (m, 5H, CH₂), 1.62 (ddt, *J* = 12.8, 9.7, 8.2 Hz, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.8 (C_{arom}), 138.1 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 113.8 (C_{arom}), 76.3 (CH-N), 60.1 (OMeN), 55.3 (OMe), 48.5 (CH₃N), 43.5 (CH-PMP), 36.2 (CH₂), 29.0 (br s, CH₂), 24.4 (CH₂).
HRMS-ESI *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₂₂NO₂: 236.1651; found: 236.1651.

N,O-Dimethyl-N-(2-(thiophen-2-yl)cyclopentyl)hydroxylamine (IV-9b)

Obtained according to Procedure J and isolated as a colorless oil (107 mg, 0.51 mmol, 86%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.11 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 6.92 (dt, *J* = 3.5, 2.3 Hz, 1H, H_{arom}), 6.88-6.86 (m, 1H, H_{arom}), 3.53 (s, 3H, OMe), 3.40 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH-N), 3.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH-Thio), 2.57 (s, 3H, CH₃N), 2.25-2.17 (m, 1H, CH₂), 1.94-1.71 (m, 5H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 150.1 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 123.1 (C_{arom}), 122.8 (C_{arom}), 76.9 (CH-N), 60.2 (OMe), 43.9 (CH₃N), 43.2 (CH-thio), 35.8 (CH₂), 27.8 (br s, CH₂) 24.3 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/z [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₁₈NOS: 212.1109; found: 212.1110.

N-(2-(4-Fluorophenyl)cyclopentyl)-N,O-dimethylhydroxylamine (IV-9c)

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (0.080 g, 0.39 mmol, 66%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.50.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.15 (m, 2H, H_{arom}), 7.00-6.93 (m, 2H, H_{arom}), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.15 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH-N), 3.05 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.47 (s, 3H, CH₃N), 2.18-2.05 (m, 1H, CH₂), 1.98-1.70 (m, 4H, CH₂), 1.61 (dq, *J* = 11.0, 7.4, 6.6 Hz, 1H, CH₂).

³C NMR ¹ (126 MHz, CDCl₃) δ 162.2 (C_{arom}), 160.3 (C_{arom}), 128.8 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 115.2 (C_{arom}), 115.0 (C_{arom}), 76.3 (CH-N), 60.0 (OMe), 48.7 (CH₃N), 43.5 (<u>C</u>HC_{arom}), 36.1 (CH₂), 29.0 (br s, CH₂), 24.4 (CH₂). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -117.8 (s).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₈FNO: 2224.1451; found: 224.1451.

N-(-2-(2-Bromophenyl)cyclopentyl)-*N*,*O*-dimethylhydroxylamine (IV-9d)

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (42 mg, 0.15 mmol, 51%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{arom}), 7.35-7.22 (m, 2H, H_{arom}), 7.02 (ddd, *J* = 8.0, 6.6, 2.4 Hz, 1H, H_{arom}), 3.59 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H,, CH-N), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.33 (td, *J* = 7.6, 6.1 Hz, 1H, CH-Carom), 2.48 (s, 3H, CH₃N), 2.24 (dtd, *J* = 12.7, 7.9, 5.0 Hz, 1H, CH₂), 1.98 (dq, *J* = 12.7, 7.6 Hz, 1H, CH₂), 1.92-1.75 (m, 3H, CH₂), 1.44 (ddt, *J* = 12.7, 9.6, 8.2 Hz, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 145.0 (C_{arom}), 132.8 (_{Carom}), 128.2 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.3 (C_{arom}), 124.7 (C_{arom}), 75.1 (CH-N), 60.1 (OCH₃), 48.3 (CH₃N), 43.5 (<u>C</u>HC_{arom}), 35.7 (CH₂), 29.5 (CH₂), 24.3 (CH₂). HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₈BrNO: 284.0650; found: 284.0652.

N,O-dimethyl-N-((SR,RS)-2-(naphthalen-1-yl)cyclopentyl)hydroxylamine (IV-9e)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (72 mg, 0.29 mmol, 88%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.70.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.88 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, H_{arom}), 7.73 (dd, J = 5.7, 3.7 Hz, 1H, H_{arom}), 7.55 (ddd, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.48 (d, J = 8.5, 6.7, 1.6 Hz, 1H, H_{arom}), 7.53-7.48 (m, 1H, H_{arom}), 7.54 (m, 1H, H_{arom}), 7.55 (m, 1H,
2.3 Hz, 1H, H_{arom}), 4.00 (br s, 1H, CHN), 3.58 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CHC_{arom}), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 2.49 (s, 3H, CH₃N), 2.39 (dtd, J = 13.1, 7.9, 5.4 Hz, 1H, CH₂CH), 2.10 (dq, J = 14.4, 7.3, 6.4 Hz, 1H, CH₂CH), 2.03-1.84 (m, 3H, CH₂), 1.73 (dq, J = 12.7, 7.8 Hz, 1H, CH₂CH).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 134.1 (C_{arom}), 132.0 (C_{arom}), 129.0 (C_{arom}), 126.4 (C_{arom}), 125.8 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 125.4 (C_{arom}), 123.7 (C_{arom}), 123.5 (C_{arom}), 75.2 (CHN), 60.2 (OCH₃), 43.9 (CH₃N), 43.4 (<u>C</u>HC_{arom}), 35.8 (CH₂), 29.3 (CH₂), 24.5 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₁NO: 256.1701; found: 256.1705.

N,O-Dimethyl-2-(6-methylpyridin-2-yl)cyclopentyl)hydroxylamine (IV-9f)

OMe

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a yellow oil (29 mg, 0.01mmol, 94%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.70.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}), 6.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{arom}), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{arom}), 3.49 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH-N), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.25-3.19 (m, 1H, CH-_{Carom}), 2.51 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.47 (s, 3H, CH₃N), 2.15-2.05 (m, 1H, CH₂), 2.00-1.89 (m, 1H, CH₂), 1.90-1.72 (m, 4H, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.4 (C_{arom}), 157.6 (C_{arom}), 136.4 (C_{arom}), 120.6 (C_{arom}), 119.2 (C_{arom}), 75.0 (CH-N), 60.1 (OMe), 51.4 (<u>C</u>H-C_{arom}), 43.5 (CH₃N), 34.9 (CH₂), 30.4 (CH₂), 24.7 (<u>C</u>H₃C_{arom}), 24.5 (CH₂). HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₂₀N₂O: 221.1654; found: 221.1655.

N-(2-Isobutylcyclopentyl)-*N*,*O*-dimethylhydroxylamine

(IV-9g)

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (90 mg, 0.48 mmol, 100%).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 3.59 (s, 3H, OMe), 2.72 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH-N), 2.65 (s, 3H, CH₃N), 2.00 (br s, 1H), 1.87 (dq, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.73 (q, J = 7.8, 7.2 Hz, 1H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.38 (ddd, *J* = 13.6, 9.5, 4.3 Hz, 1H), 1.23-1.12 (m, 2H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, C<u>H₃</u>-CH), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, C<u>H₃-CH</u>).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 76.2 (CH-N), 60.3 (OMe), 45.2 (CH₃N), 42.89, 40.22, 31.86, 26.62, 24.15, 24.07, 21.72.

HRMS-ESI *m*/z [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₂₃NO: 186.1858; found: 186.1857.

N,O-Dimethyl-N-(-2-(3-phenylpropyl)cyclopentyl)hydroxylamine (IV-9h)

~OMe

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (89 mg, 0.36 mmol, 90%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.26 (m, 2H, H_{arom}), 7.22-7.15 (m, 3H, H_{arom}), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 2.70-2.56 (m, 3H, CH-N, CH₂-Ph), 2.55 (s, 3H, CH₃N), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 7H), 1.30-1.23 (m, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 142.9 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 75.3 (CHN), 60.1 (OCH₃), 43.0 (CH), 42.5 (CH₃N, 36.2 (CH₂), 35.3 (CH₂), 31.7 (CH₂), 30.3 (CH₂), 24.1 (CH₂). Missing CH₂ HRMS-ESI *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₅NO: 248.2016; found: 248.2016.

N-((SR,RS)-2-Cinnamylcyclopentyl)-N,O-dimethylhydroxylamine

OMe

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (72 mg, 0.29 mmol, 88%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.70.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H_{arom}), 7.327.26 (m, 2H, H_{arom}), 7.22-7.15 (m, 1H, Harom), 6.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, PhCH=), 6.25 (dt, *J* = 15.3, 6.9 Hz, 1H, CH₂C<u>H</u>=), 3.54 (s, 3H, OMe), 2.74 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, C<u>H</u>-CH₂), 2.59 (s, 3H, CH₃N), 2.52 (dddd, *J* = 11.3, 8.3, 4.3, 1.4 Hz, 1H, CH_A<u>H</u>_B-CH=), 2.18-2.11 (m, 1H, C<u>H</u>_AH_B-CH=), 2.08 (br s, 1H, CH₂), 1.87 (dq, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 1H, CH₂), 1.74 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH₂), 1.65 (dt, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H, CH₂), 1.62-1.52 (m, 1H, CH₂), 1.42-1.30 (m, 1H, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.0 (Ph<u>C</u>H=), 130.7 (C_{arom}), 130.0 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 126.9 (CH₂<u>C</u>H=), 126.0 (C_{arom}), 74.5 (CH-N), 60.2 (OMe), 43.1 (<u>C</u>H-CH₂), 42.6 (CH₃N), 38.7 (CH₂), 31.3 (CH₂), 28.5 (br s, CH₂), 24.0 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₃NO: 246.1858; found: 246.1859

N,O-Dimethyl-N-2-(phenylthio)cyclopentyl)hydroxylamine (IV-9j)

----SPh OMe

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (111 mg, 0.47 mmol, 94%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.70.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.36 (m, 2H, H_{arom}), 7.35-7.27 (m, 2H, H_{arom}), 7.23-7.18 (m, 1H, H_{arom}), 3.69-3.63 (m, 1H, H_{arom}), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.04 (q, J = 6.7, 6.0 Hz, 1H, CH-S), 2.61 (s, 3H, CH₃N), 2.15 (td, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H, CH₂), 1.95 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH₂), 1.80-1.62 (m, 4H, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 136.6 (C_{arom}), 130.4 (C_{arom}), 128.7 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}), 74.6 (CH-N), 60.3 (OMe), 48.3 (CH₃N), 42.8 (CH-S), 33.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 23.7 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/z [M+H]⁺ calcd for C₁₃H₁₉NOS 238.1266; found: 238.1264.

N,O-Dimethyl-N-(2-phenylcyclopentyl)hydroxylamine

(IV-9k)

(IV-9i)

OMe

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (102 mg, 0.50 mmol, 55%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.82. ee 97% [α]_D -58° (c : 0.9 g/100 mL CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.16 (m, 5H), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.23 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH-N), 3.12-3.01 (m, 1H, CH-Ph), 2.48 (s, 3H, MeN), 2.21-2.11 (m, 1H, CH₂), 2.00-1.85 (m, 2H, CH₂), 1.86-1.75 (m, 2H, CH₂), 1.73-1.62 (m, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 146.2 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 125.9 (C_{arom}), 76.2 (CH-N), 60.0 (OMe), 49.3 (MeN), 43.5 (CH-Ph), 36.2 (CH₂), 29.0 (br s, CH₂), 24.5 (CH₂).

N-(2-Benzylcyclopentyl)-*N*,*O*-dimethylhydroxylamine (IV-9I)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (99 mg, 0.45 mmol, 81%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 85 :15, rf: 0.75. ee : 95%. [α]_D -56° (c : 1.0 g/100 mL CH₂Cl₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.27 (m, 2H, H_{arom}), 7.20-7.16 (m, 3H, H_{arom}), 3.59 (s, 3H, OMe), 3.02 (dd, J = 13.4, 4.7 Hz, 1H, CH_AH_B-Ph), 2.78 (br s, 1H, CH-N), 2.57 (s, 3H, CH₃N), 2.42 (dd, J = 13.4, 10.3 Hz, 1H, CH_AH_B-Ph), 2.23 (br s, 1H, CH-CH₂), 1.82-1.51 (m, 5H, CH₂), 1.34-1.21 (m, 1H, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 129.1 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 125.8 (C_{arom}), 74.6 (CH-N), 60.3 (CH₃N), 44.5 (CH₃N), 43.0 (<u>C</u>H-CH₂), 41.3 (CH₂), 31.3 (CH₂), 23.7 (CH₂). Missing C_qarom and br s CH₂ HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₂₂NO: 220.1701; found: 220.1701.

2-(3-(Benzyloxy)propyl)cyclopentyl)-*N,O*-dimethylhydroxylamine (IV-9m)

ÒBn ~OMe

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (134 mg, 0.47 mmol, 84%), eluent PE :Et₂O 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.50. [α]_D -43° (c 1.63, CH₂Cl₂).

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.36-7.26 (m, 5H, H_{arom}), 4.50 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.49 (s, 3H, OCH₃), 3.48-3.45 (m, 2H, CH₂-OBn), 2.64 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H, CH-N), 2.55 (s, 3H, CH₃N), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.72-1.48 (m, 7H), 1.36-1.21 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.7 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.5 (C_{arom}), 75.3 (CH-N), 73.0 (OCH₂Ph), 70.7 (CH₂OBn), 60.1 (OCH₃), 42.9 (CH₃N), 42.4 (<u>C</u>H-CH₂), 31.9 (CH₂), 31.8 (CH₂), 28.6 (CH₂), 24.1 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₇NO₂: 278.2120; found: 278.2122.

N-(2-Benzylcyclohexyl)-N,O-dimethylhydroxylamine

(IV-24)

Ph .OMe

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (100 mg, 0.43 mmol, 90%), eluent PE :AE 100:00 \rightarrow 80 :20, rf: 0.90.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.24 (m, 2H, H_{arom}), 7.22-7.13 (m, 3H, H_{arom}), 3.59 (s, 3H, OMe), 3.38 (dd, J = 13.6, 3.2 Hz, 1H, CH_AH_B-Ph), 2.61 (s, 3H, CH₃N), 2.36 (t, J = 10.5 Hz, 1H, CH-N), 2.30 (dd, J = 13.5, 9.5 Hz, 1H, CH_AH_B-Ph), 2.02-1.93 (m, 1H, CH₂), 1.82-1.75 (m, 1H, CH₂), 1.74-1.64 (m, 2H, CH-CH₂), 1.59 (dtt, J = 10.6, 3.7, 1.5 Hz, 1H, CH₂), 1.38 (qd, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H, CH₂), 1.01-0.87 (m, 1H, CH₂). ³C NMR ¹ (126 MHz, CDCl₃) δ 141.7 (C_{arom}), 129.5 (C_{arom}), 128.1 (C_{arom}), 125.6 (C_{arom}), 68.5 (CH-N), 59.8 (OMe), 41.6 (CH-Bn), 39.4 (CH₃N), 39.2 (CH₂), 31.2 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.4 (CH₂), 22.7 (CH₂).



N,O-Dimethyl-N-[(1R,3S)-3-phenylcyclohexyl]hydroxylamine IV-28a

MeO_N, Ph

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (118 mg, 0.54 mmol, 84%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47-6.98 (m, 5 H, H_{arom}), 3.56 (s, 3 H, OMe), 2.68-2.56 (m, 5 H), 2.22 (br s, 1 H), 2.0.8 (br s, 1 H), 1.98 (dq, *J* = 12.6, 3.3 Hz, 1 H), 1.89 (ddt, *J* = 12.4, 3.4, 1.7 Hz, 1 H), 1.53-1.37 (m, 3 H), 1.31 (m, 1 H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 146.9, 128.5, 127.0, 126.2, 67.3, 60.7, 43.3, 41.5, 36.8, 33.7, 28.8, 25.1. HRMS-ESI *m/z* [M+H]⁺ calcd for C₁₄H₂₂NO: 220.1701; found: 220.1702.

N,O-Dimethyl-*N*-{(1*RS*,3*SR*)-3-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclohexyl}hydroxylamine (IV-28b)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (142 mg, 0.49 mmol, 74%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{arom}), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{arom}), 3.52 (s, 3 H, OMe), 2.69-2.56 (m, 5 H), 2.20 (br s, 1 H), 2.07 (br s, 1 H), 1.98 (dt, J = 12.9, 3.3 Hz, 1 H), 1.87 (dtd, J = 11.2, 3.6, 1.9 Hz, 1 H), 1.52-1.36 (m, 3 H), 1.34-1.23 (m, 1 H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 151.1 (C_{arom}), 128.5 (q, *J* = 32.7 Hz, C_{arom}), 125.5 (q, *J* = 3.8 Hz, C_{arom}).127.3 (C_{arom}), 124.2 (q, *J* = 271.8 Hz, C_{arom}), 66.9, 60.7, 43.3, 41.7, 36.9, 33.6, 29.0, 25.1.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -62.3.

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₂₁F₃NO: 288.1575; found: 288.1577.

N-[(1RS,3SR)-3-(Furan-2-yl)cyclohexyl]-N,O-dimethylhydroxylamine (IV-28c)

MeO

Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (144 mg, 0.69 mmol, 78 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H, H_{arom}), 6.30 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H_{arom}), 5.99 (dt, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H, H_{arom}), 3.53 (s, 3H, OMe), 2.69 (tt, *J* = 12.1, 3.6 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.62 (s, 3H, CH₃N), 2.56 (tt, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H, CHN), 2.35 (br s, 1H, CH₂), 2.07-1.98 (m, 2H, CH₂), 1.92 (dt, *J* = 13.1, 3.3 Hz, 1H, CH₂), 1.43-1.18 (m, 4H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.2 (C_{arom}), 140.7 (C_{arom}), 110.0 (C_{arom}), 102.9 (C_{arom}), 66.4 (CHN), 60.7 (OMe), 41.6 (CH₃N), 36.4 (<u>C</u>H-C_{arom}), 34.3 (CH₂), 31.2 (CH₂), 29.0 (CH₂), 24.6 (CH₂);
HRMS-ESI *m*/*Z* [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₂₀NO₂: 210.1494; found: 210.1493.

N-[(1RS,3SR)-3-Isopropylcyclohexyl]-N,O-dimethylhydroxylamine (IV-28d)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (97 mg, 0.52 mmol, 65%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.53 (s, 3 H), 2.60 (s, 3 H), 2.44 (tt, *J* = 11.3, 3.7 Hz, 1 H), 1.96 (s, 2 H), 1.84 (dquint, *J* = 13.4, 3.4 Hz, 1 H), 1.65 (br m, 1 H), 1.53-1.44 (m, 1 H), 1.25 (qt, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 1 H), 1.19-1.07 (m, 2 H), 0.98-0.87 (m, 8H).

¹³C NMR (**126** MHz, CDCl₃) δ 67.2, 60.6, 43.0, 41.5, 33.0, 32.9, 29.4, 29.1, 25.0, 19.9, 19.7. HRMS-ESI m/Z [M+H]⁺ calcd for C₁₁H₂₄NO: 186.1858; found: 186.1859.

N-{(1*RS*,3*SR*)-3-[2-(Benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}-*N*,*O*-dimethylhydroxylamine (IV-28e)



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (68 mg, 0.25 mmol, 66%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.25 (m, 5H, H_{arom}), 4.52 (s, 2H, OCH₂Ph), 3.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, OBn), 3.52 (s, 3H, CH₃O), 2.59 (s, 3H, CH₃N), 2.45 (tt, *J* = 11.3, 3.6 Hz, 1H, CH-N), 1.99 (br s, 2H, CH₂), 1.81 (dt, *J* = 13.3, 3.4 Hz, 1H, CH₂), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.59 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.34-1.22 (m, 1H), 1.19-1.09 (m, 1H, CH₂), 0.95-0.80 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 138.8 (C_{arom}), 128.5 (C_{arom}), 127.7 (C_{arom}), 127.6 (C_{arom}), 73.0 (OCH₂Ph), 68.3 -OBn), 66.6 (CH-N), 60.6 (OMe), 41.5 (CH₃N), 37.3 (CH₂), 36.1 (CH₂), 33.7 (CH₂), 32.7 (<u>C</u>H-CH₂), 29.3 (CH₂), 24.8 (CH₂).

HRMS-ESI *m*/*Z* [M+H]⁺ calcd for C₁₇H₂₈NO₂: 278.2120; found: 278.2119.

N,O-Dimethyl-N-((1RS,3SR)-3-(thiophen-2-yl)cyclohexyl)hydroxylamine

```
(IV-28f)
```



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (61 mg, 0.27 mmol, 68%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, C_{arom}), 6.93 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H, C_{arom}), 6.82 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, C_{arom}), 3.51 (s, 3H, OMe), 2.88 (tt, *J* = 11.9, 3.5 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.60 (s, 3H, CH₃N), 2.56 (tt, *J* = 11.4, 3.1 Hz, 1H, CH-N), 2.35 (br s, 1H, CH₂), 2.06-1.99 (m, 2H, CH₂), 1.97-1.87 (m, 1H, CH₂), 1.49-1.33 (m, 3H, CH₂), 1.24 (qd, *J* = 12.5, 3.7 Hz, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 151.3 (C_{arom}), 126.6 (C_{arom}), 122.5 (C_{arom}), 122.1 (C_{arom}), 66.6 (CH-N), 60.6 (OMe), 41.6 (CH₃N), 38.3 (CH₂), 38.2 (<u>C</u>H-C_{arom}), 35.0 (CH₂), 28.8 (CH₂), 24.9 (CH₂). HRMS-ESI m/Z [M+H]⁺ calcd for C₁₂H₂₀NOS: 226.1260: found: 226.1255.

N,O-Dimethyl-*N*-(-3-phenethylcyclohexyl)hydroxylamine



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a colorless oil (80 mg, 0.32 mmol, 89%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.22 (m, 2H, H_{arom}), 7.21-7.12 (m, 3H, H_{arom}), 3.51 (s, 3H, OMe), 2.64 (dd, J = 9.4, 6.8 Hz, 2H, CH₂-Ph), 2.58 (s, 3H, CH₃N), 2.42 (tt, J = 11.3, 3.6 Hz, 1H, CH-N), 2.04 (br s, 1H, CH₂), 1.95 (br s, 1H, CH₂), 1.85-1.71 (m, 2H, CH₂), 1.62 (br s, 1H, CH₂), 1.60-1.52 (m, 2H, CH-CH₂), 1.40-1.28 (m, 2H, CH₂), 1.25 (ddd, J = 16.4, 8.3, 3.3 Hz, 2H, CH₂), 1.13 (qd, J = 13.1, 12.5, 3.6 Hz, 1H, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 143.0 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 125.7 (C_{arom}), 66.7 (CH-N), 60.6 (OMe), 41.5 (CH₃N), 39.4 (CH₂), 36.4 (CH₂), 36.1 (CH₂), 33.3 (CH₂), 32.6 (<u>C</u>H-C_{arom}) 29.3 (CH₂), 24.8 (CH₂). HRMS-ESI m/Z [M+H]⁺ calcd for C₁₆H₂₆NO: 248.2009; found: 248.2004.

N-(-3-(4-Methoxyphenyl)cyclohexyl)-N,O-dimethylhydroxylamine



Obtained according to **Procedure J** and isolated as a a colorless oil (84 mg, 0.34 mmol, 89%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.11 (m, 2H, H_{arom}), 6.88-6.82 (m, 2H, H_{arom}), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.50 (s, 3H, NOMe), 2.57 (dt, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.54-2.48 (m, 1H, CH-N), 2.15 (br s, 1H, CH₂), 2.04 (br s, 1H, CH₂), 1.92 (dt, *J* = 12.8, 3.3 Hz, 1H, CH₂), 1.82 (dt, *J* = 12.5, 1.7 Hz, 1H, CH₂), 1.48-1.31 (m, 3H, CH₂), 1.24 (qd, *J* = 12.5, 3.7 Hz, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 157.9 (C_{arom}), 139.3 (C_{arom}), 127.8 (C_{arom}), 113.8 (C_{arom}), 67.1 (CH-N), 60.6 (NOMe), 55.3 (OMe), 42.4 (CH₃N), 41.7 (CH₂), 37.4 (CH₂), 34.0 (CH₂), 29.1 (CH₂), 25.2 (CH₂). HRMS-ESI *m*/*Z* [M+H]+ calcd for C₁₅H₂₄NO₂: 250.1802; found: 250.1798.

(1RS,2SR)-2-Phenylcyclopentanamine trans.²⁰⁸

(IV-10)



A mixture of **IV-4c** (77 mg, 0.27 mmol) and Pd/C (10%, 20 mg) in EtOH (5 mL), and aq HCl (3 M, 1 mL), was stirred under an atmosphere of H₂ for 24 h. The reaction mixture was filtered over a plug of celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **IV-10** (35 mg, 80%) [α]_D -29 (c 0.7, CHCl₃);

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.37-7.12 (m, 5H, H_{arom}), 3.53 (td, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H, CH-N), 3.10 (ddd, J = 10.7, 7.2, 5.6 Hz, 1H, CH-Ph), 2.13-1.84 (m, 4H, CH₂), 1.77-1.66 (m, 1H, CH_AH_B), 1.57 (dddd, J = 13.0, 8.7, 6.0, 3.2 Hz, 1H, CH_AH_B), 1.23 (br s, 2H, NH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.3 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 56.0 (CH-NH₂, 51.0 (CH-Ph), 34.2 (CH₂), 27.3 (CH₂), 22.4 (CH₂).

(±)-1-[(1*S*,2*R*)-2-Phenylcyclopentyl]pyrrolidine-2,5-dione

(IV-12)



To solution of succinic anhydride (0.51 g, 4.00 mmol) in AcOEt (4 mL) was added solution of **IV-10** (0.585 g, 3.63 mmol). The resulting solution was refluxed for 1 h the cooled down to rt. Then AcCl (0.62 mL, 8.7 mmol) was added (0.62 mL, 8.7 mmol). The resulting solution was refluxed for 1 h, then the volatileswere removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AE to give **IV-12** (0.70 g, 2.18 mmol, 71%) as a white solid. Mp 108°C; Rf 0.85 (PE/AE, 60:40);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.09 (m, 5H, H_{arom}), 4.56 (dt, J = 10.9, 8.8 Hz, 1H, CH-N), 3.83 (td, J = 11.0, 7.5 Hz, 1H, CH-Ph), 2.57-2.39 (m, 4H, C_qCH₂CH₂C_q), 2.26-2.10 (m, 2H, CH₂), 2.03-1.91 (m, 2H, CH₂), 1.87-1.78 (m, 1H, CH₂), 1.71 (ddt, J = 12.4, 11.0, 8.9 Hz, 1H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 177.3 (CO), 141.8 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 127.1 (C_{arom}), 126.5 (C_{arom}), 57.7 (CH-N), 46.0 (CH-Ph), 33.5 (CH₂), 28.3 (CH₂), 27.8 (CH₂CH₂), 27.4 (CH₂), 22.4 (CH₂).

(±)-(3a*S*,7a*R*,11b*R*)-3,3a,6,7,7a,11b-Hexahydro-1*H*-cyclopenta[c]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-5(2*H*)one (IV-13)

²⁰⁸ F. Ménard, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 2085.

To solution of **IV-12** (98 mg, 0.36 mmol) in EtOH (2 mL) and THF (0.5 mL) was added NaBH₄ (71 mg, 1.9 mmol) in one portion. After 15 min of stirring, 3 volumes of a solution of H_2SO_4 (1M in EtOH, 40 µL) were added every 15 min. Water (4 mL) and CH_2Cl_2 (4 mL) were added. The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the hydroxy amide as a 67:33 mixture of diastereomers which was used in the next step directly. To solution of TfOH (0.30 mL, 3.6 mmol) in CHCl₃ (2.8 mL) was added a solution of the above hydroxy amide in CHCl₃ (0.8 mL). The resulting solution was refluxed for 1 h. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ (4 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CHCl₃ (2 x 4 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AE to give **IV-13** (50 mg, 0.20 mmol, 59%) as a white solid. Mp 114°C; Rf 0.52 (PE/Et₂O, 80:20);

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.25-7.10 (m, 4H, H_A, H_B, H_C, H_D,), 4.86 (dd, *J* = 10.4, 6.7 Hz, 1H, H_G), 3.08 (td, *J* = 11.4, 6.4 Hz, 1H, H_K), 2.82 (td, *J* = 11.3, 7.5 Hz, 1H, H_O), 2.72-2.49 (m, 3H,H_{L'}, H_{H'}, H_{I'}), 2.49-2.34 (m, 2H, H_L, H_I), 2.28 (dddd, *J* = 12.5, 9.4, 7.7, 3.2 Hz, 1H, H_N), 2.07-1.96 (m, 1H, H_M), 1.92-1.77 (m, 2H, H_{H'}, H_{H'}), 1.56-1.42 (m, 1H, H_N).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 173.4 (C_J), 138.0 (C_E), 137.0 (C_F), 126.9 (C_C), 126.7 (C_B), 126.6 (C_D), 124.7 (C_A), 61.2 (C_G), 60.6 (C_K), 46.8 (C_O), 32.8 (C_I), 28.4 (C_H), 26.4 (C_L), 24.9 (C_N), 21.4 (C_M). HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₅H₁₇NO: 228.1388; found: 228.1390.

(1SR,2SR)-2-Phenylcyclopentanamine²⁰⁹

(IV-11)

NH₂

To a solution of **IV-3** (116 mg, 0.70 mmol) and Et₃N (150 μ L, 1.1mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL), was added MsCl (80 μ mL, 1.0 mmol) and the mixture was stirred at rt for 2h. Water (2 mL) was added and the organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. DMF (2 mL) was added followed by NaN₃ (111 mg, 1.7 mmol). The resulting miwture was stirred for 24 h at 50°C. CH₂Cl₂ (20 mL) was added then the organic phase was washed with water (5 x 2 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/Et₂O to give the corresponding mesylate (67 mg, 0.36 mmol, 52%) as a colorless oil. The mesylate (67 mg, 0.36 mmol) was diluted with dry Et₂O (2 mL), then added to a suspension of LiAlH₄ (40 mg, 1.05 mmol) in Et₂O (3 mL) at 0°C, then stirred for 6 h at rt. NaOH (1 M) was added carefuly until the gas evolution ceased. Et₂O (10 mL) was added and the mixture was stirred vigorously for 15 min. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **IV-11** (55 mg, 0.34 mmol, 95%) [α]_D +54 (c 0.8, CH₂Cl₂);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.12 (m, 5H, H_{arom}), 3.53 (td, *J* = 5.8, 3.2 Hz, 1H, CH-N), 3.10 (ddd, *J* = 10.7, 7.2, 5.6 Hz, 1H, CH-Ph), 2.13-1.84 (m, 4H, CH₂), 1.77-1.66 (m, 1H, CH_AH_B), 1.57 (dddd, *J* = 13.0, 8.7, 6.0, 3.2 Hz, 1H, CH_AH_B), 1.23 (br s, 2H, NH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.3 (Carom), 128.6 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 56.0 (CH-NH₂, 51.0 (CH-Ph), 34.2 (CH₂), 27.3 (CH₂), 22.4 (CH₂).

²⁰⁹ J. González-Sabín, V. Gotor, F. Rebolledo, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2004**, 15, 481.

2-[(1RS,2RS)-2-Phenylcyclopentyl]isoindoline-1,3-dione

(IV-14)



To solution of PPh₃ (1.72 g, 6.57 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise a solution of diisopropyl azodicarboxylate (1.29 mL, 6.57 mmol) in THF (5 mL) at 0°C. A precipitate formed immediately after addition. To the slurry was then added a solution of phthalimide (0.966 g, 6.57 mmol) in THF (5mL), followed by a solution of **IV-3** (1.065 g, 6.57 mmol) in THF (5mL). The resulting mixture was stirred at 0°C for 4 h and 12 h at room temperature prior to the addition of water (20 mL). The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AcOEt to give **IV-14** (1.06 g, 3.66 mmol, 56%) as a white solid. Mp 98°C; Rf 0.50 (PE/Et₂O, 80:20);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.57 (m, 2H, H_{arom}), 7.59-7.47 (m, 2H, H_{arom}), 7.18-7.11 (m, 2H, H_{arom}), 7.06 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 2H, H_{arom}), 7.00-6.88 (m, 1H, H_{arom}), 5.04 (td, J = 9.2, 6.3 Hz, 1H, CH-N), 3.45 (ddd, J = 12.3, 9.3, 6.7 Hz, 1H, CH-C_{arom}), 2.58 (td, J = 12.1, 7.2 Hz, 1H, CH₂), 2.51 (dddd, J = 14.6, 13.4, 6.6, 4.2 Hz, 1H, CH₂), 2.28-2.16 (m, 2H, CH₂), 2.07 (dt, J = 11.4, 6.5 Hz, 1H, CH₂), 1.81-1.64 (m, 1H, CH₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (CO), 139.5 (C_{arom}), 133.6 (C_{arom}), 131.5 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 127.9 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 122.7 (C_{arom}), 54.5 (CH-N), 50.2 (<u>C</u>H-C_{arom}), 30.4 (CH₂), 28.7 (CH₂), 25.2 (CH₂). HRMS-ESI m/z [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₇NO₂: 292.1338; found: 292.1342.

(±)-(4b*R*,7a*R*,13b*R*)-13b-Hydroxy-5,6,7,7a-tetrahydro-4b*H*-cyclopenta[c]isoindolo[1,2-a]isoquinolin-9(13b*H*)-one (IV-15)



To solution of **IV-14** (94 mg, 0.32 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) was added TfOH (0.14 mL, 1.62 mmol). The reaction was reluxed for 90 min the cooled down to room temperature prior to the addition of water (5 mL) and CH_2Cl_2 (5 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **IV-15** (104 mg, 0.35 mmol, 100%) as a white solid. Mp 209°C;

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_k), 7.75 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H_J), 7.69-7.62 (m, 2H, H_C, H_L), 7.57 (td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H, H_I), 7.34-7.24 (m, 2H, H_A, H_D), 7.18 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.9 Hz, 1H, H_B), 6.81 (s, 1H, OH_T), 4.76 (ddd, *J* = 10.1, 8.4, 7.0 Hz, 1H, CH_O), 3.49 (td, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 1H, CH_S), 2.28-2.16 (m, 2H, CH₂, H_{R'}, H_{P'}), 2.05 (ddt, *J* = 12.7, 10.6, 7.2 Hz, 1H, CH₂, H_P), 1.92 (dtd, *J* = 11.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H, CH₂, H_R), 1.87-1.73 (m, 1H, CH₂, H_Q), 1.66-1.48 (m, 1H, CH₂, H_Q).

¹³**C NMR (126 MHz, DMSO) \delta** 164.9 (C_N), 147.1 (C_F), 139.1 (C_M), 136.2 (C_E), 131.9 (C_H), 130.8 (C_H), 129.5 (C_A), 129.3 (C_I), 128.2 (C_D), 125.7 (C_C), 125.5 (C_B), 124.5 (C_K), 122.6 (C_I), 86.5 (C_G), 49.1 (C_O), 41.6 (C_S), 36.8 (C_R), 34.2 (C_E), 24.5 (C_Q).

HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₇NO₂: 292.1338; found: 292.1340.

(±)-(4b*R*,7a*R*)-5,6,7,7a-Tetrahydro-4bH-cyclopenta[c]isoindolo[1,2-a]isoquinolin-9(13b*H*)-one (IV-16)



To solution of **IV-15** (47 mg, 0.16 mmol) in TFA (2 mL) was added NaBH₄ (6 mg, 0.16 mmol) at 0°C. The resulting solution was stirred 2 h at 0°C. A saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (3 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 3 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/AE to give **IV-16** (33 mg, 0.12 mmol, 75%) as a white solid. Mp 204°C; rd 79:21; Rf 0.48 (PE/EA, 60:40);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.79 (m, 2H, H_{arom}), 7.72-7.63 (m, 1H, H_{arom}), 7.60-7.32 (m, 3H, H_{arom}), 7.24-7.14 (m, 1H, H_{arom}), 5.52 (s, 0.8H, C_q-CH-C_q), 5.50 (s, 0.2H, C_q-CH-C_q), 4.89 (td, *J* = 8.1, 5.8 Hz, 0.8H, CH₂C<u>H</u>-N), 4.39 (dt, *J* = 8.8, 7.2 Hz, 0.2H, CH₂C<u>H</u>-N), 3.55-3.45 (m, 1H, CH₂C<u>H</u>-C_{arom}), 2.74-2.64 (m, 0.2H, CH₂), 2.48-2.23 (m, 1.8H, CH₂), 2.14-2.03 (m, 0.2H, CH₂), 1.97-1.65 (m, 3.4H, CH₂), 1.48-1.35 (m, 0.2H, CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ dia major 166.7 (CO), 142.9 (_{Carom}), 139.5 (C_{arom}), 133.5 (C_{arom}), 131.1 (C_{arom}), 129.3 (C_{arom}), 128.6 (C_{arom}), 128.0 (C_{arom}), 126.1 (C_{arom}), 124.5 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 124.1 (C_{arom}), 56.5 (C_qCH-N), 51.7 (CH₂CH-N), 42.9 (CH₂CH-C_{arom}), 35.3 (CH₂), 33.6 (CH₂), 24.6 (CH₂).
HRMS-ESI *m*/*z* [M+H]⁺ calcd for C₁₉H₁₇NO: 276.1388; found: 276.1390.

(±)-(4bR,7aR)-13b-Allyl-5,6,7,7a-tetrahydro-4bH-cyclopenta[c]isoindolo[1,2-a]isoquinolin-9(13bH)one (IV-17)



To solution of **IV-15** (47 mg, 0.16 mmol) and allylsilane (26 μ L, 0.16 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) was added TiCl₄ (1 M in CH₂Cl₂, 0.32 mL) at -78°C. The resulting solution was stirred 1 h at -78°C. At room temperature, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 mL) was added. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 15 mL).The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of PE/Et₂O to give **IV-17** (44 mg, 0.14 mmol, 88%) as a colorless oil. rd 67:33; Rf 0.85 (PE/EA, 60:40);

¹**H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ** 7.90-7.83 (m, 1H, H_I), 7.82 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H_L), 7.67-7.60 (m, 2H, H_D, H_J), 7.48 (td, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H, H_K), 7.31 (dt, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_A), 7.29-7.22 (m, 1H, H_B), 7.22-7.17 (m, 1H, H_c), 5.13 (dddd, J = 16.5, 10.0, 7.7, 6.3 Hz, 1H, CH=, H_U), 4.95 (dq, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H, CH₂=, H_V), 4.90 (ddt, J = 10.1, 2.0, 1.0 Hz, 1H, CH₂=, H_V), 4.29 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH, H₀), 3.47 (q, J = 7.3 Hz, 1H, CH, H_S), 2.93 (ddt, J = 14.6, 7.8, 1.0 Hz, 1H, CH₂, H_T), 2.87 (ddt, J = 14.6, 6.3, 1.3 Hz, 1H, CH₂, H_T), 2.63

 $(dddd, J = 13.6, 9.0, 7.0, 4.5 Hz, 1H, CH_2, H_P)$, 2.41 $(ddt, J = 13.4, 8.4, 6.8 Hz, 1H, CH_2, H_{P'})$, 2.27 $(ddt, J = 12.1, 7.8, 4.2 Hz, 1H CH_2, H_{R'})$, 2.03-1.89 (m, 2H, CH₂, H_R), 1.88-1.69 (m, 1H, CH₂, H_Q).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.5 (C_N), 146.1 (C_M), 137.7 (C_E), 137.5 (C_F), 133.7 (C_H), 131.5 (C_U), 131.2 (C_K), 128.4 (C_A), 128.2 (C_B), 127.7 (C_C), 126.1 (C_D), 124.3 (C_J), 123.7 (C_L), 123.6 (C_I), 119.4 (C_V), 68.2 (C_G), 55.3 (C_O), 44.3 (C_T), 43.3 (C_S), 31.7 (C_R), 30.0 (C_P), 23.4 (C_Q).

HRMS-ESI *m*/z [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₁NO: 316.1701; found: 316.1705.

(4aS,7aS)-1-Methyloctahydro-1H-cyclopenta[b]pyridine

(IV-23)



A mixture of **IV-9m** (280 mg, 1 mmol) and Pd/C (10%, 50 mg) in EtOH (20 mL) and HCl (1 M, 2 mL) was stirred under an atosphere of H₂ for 24 h. Le crude mixture was filtered over a plus of celite, and rinsed with EtOH. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL) then SOCl₂ (0.14 mL, 2 mmol) was added dropwise. The resilting mixture was heated to reflux for 2h, the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL) then an aqueous solution of NaOH (2 M, 5 mL) was added and the resulting heterogenous mixture was stirred vigorously for 2 h at rt. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (5 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **IV-23** (128 mg, 0.92 mmol, 92%) as a pale yellow oil. [α]_D -36° (c 0.85, CH₂Cl₂);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.90 (dt, *J* = 11.4, 2.8 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 1.97-1.85 (m, 3 H), 1.81-1.73 (m, 1 H), 1.73-1.56 (m, 4 H), 1.53-1.45 (m, 1 H), 1.45-1.33 (m, 2 H), 1.18 (tdd, *J* = 11.9, 10.3, 8.1 Hz, 1 H), 1.00 (qd, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 1 H);

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 72.1 (CH-N), 57.5 (CH₂-N), 44.7 (<u>C</u>H-CH₂), 44.3 (CH₃N), 29.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 26.3 (CH₂), 19.9 (CH₂).

Références bibliographiques

- ¹ G. Natta, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1956**, 65, 541.
- ² V. Andresen, H. Cordes, J. Herwig, W. Kaminsky, A. Merck, R. Mottweiler, J. Pein, H. Sinn, H. Vollmer, *Angew. Chem.*, **1976**, 88, 689.
- ³ W. Kaminsky, R. Steiger, *Polyhedron*, **1988**, *7*, 2375.
- ⁴ L.S. Santos, J. Braz. Chem. Soc., **2011**, 22, 1827.
- ⁵ X-H. Yu, K. Cao, Y. Huang, J. Yang, J. Lib, G. Changa, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 4585.
- ⁶ X-Y. Bai, W. Zhao, X. Sun, B-J. Li, J. Am. Chem. Soc., **2019**, 141, 50, 19870.
- ⁷ T. Matsuda, H. Kirikae, *Organometallics*, **2011**, 30, 15, 3923.
- ⁸ Negishi, E.; Yoshida, T.; *Tetrahedron Lett*, **1980**, 21, 1501.
- ⁹ E. Negishi, Bull. Chem. Soc. Jpn., 2007, 80, 233.
- ¹⁰ M. Zaranek, P. Pawluc, ACS Catal., **2018**, 8, 9865.

¹¹ T. Takahashi, M. Hasegawa, N. Suzuki, M. Saburi, C.J. Rousset, P. E. Fanwick, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8564.

- ¹² Y. Ura, G. Gao, B. Bao, M. Ogasawara, T. Takahashi, J. Organomet. Chem., 2004, 23, 4804.
- ¹³ W. J. Jang, J. Yun, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **2018**, 130, 12292.
- ¹⁴ D. Zhang, J.M. Ready, J. Am. Chem. Soc., **2007**, 129, 12088.
- ¹⁵ I. Marek, N. Chinkov, A.Levin, *Synlett.*, **2006**, 37, 0501.
- ¹⁶ J. Schwartz, J.A. Labinger, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1976**, 15, 333.
- ¹⁷ P. Etievant, B. Gautheron, G. Tainturier, G. Bull. Soc. Chim. Fr., **1978**, 292.
- ¹⁸ W. Fromberg, G.J. Erker, J. Organomet. Chem., **1985**, 280, 355.
- ¹⁹ P. Wipf, W. Xu, J. Org. Chem., **1993**, 53, 825.
- ²⁰ D. W.Hart, J. Schwartz, J. Am. Chem. Soc., **1974**, 96, 8115.
- ²¹ M. Yoshifuji, M.J. Loots, J. Schwartz, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 1303.
- ²² P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5197.
- ²³ D.B Carr, J. Schwartz, J. Am. Chem. Soc., **1977**, 99, 638.
- ²⁴ A.J. Labinger, D.W. Hart, W. E. Seibert, J. Schwartz, J. Am. Chem. Soc., **1975**, 97, 3851.
- ²⁵ E. Negishi, F.E. Cederbaum, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2829.
- ²⁶ H. Ito, T. Nakamura, T. Taguchi, Y, Hanzawa, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4507.
- ²⁷ E. Negishi, *Chemica Scripta* **1989**, *29*, 457.
- ²⁸G. Wilkinson, J. M. Birmingham, J. Am. Chem. Soc., **1954**, 76, 4281.
- ²⁹ P. C. Wailes, A. P.Weigold, J. Organomet. Chem., **1970**, 24, 405.
- ³⁰ a) D.W.Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 8115. b) D.W. Hart, T.F. Blackburn, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 679. c) J.A. Labinger, J. Schwartz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, 15, 333.

³¹ S. L. Buchwald, S. J. La Maire, R. B. Nielsen, B. T. Waston, S. M. King, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 3895.

- ³² B. H. Lipshutz, R. Keil, E.L. Ellsworth, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 7257.
- ³³ Z. Huang, E. Negishi, Org. Lett., **2006**, 8, 3675.
- ³⁴ Y. Zhao, V. Snieckus, Org Lett., **2014**, 16, 390.
- ³⁵ R. A. Kehner, M. C. Hewitt, L. Bayeh-Romero, *ACS Catal.*, **2022**, 12, 1758.
- ³⁶ L. J. Donnelly, J-C Berthet, T Cantat, *Angew. Chem.Int. Ed.*, **2022**,61, e202206170.
- ³⁷ S. Harada, T. Taguchi, N. Tabuchi, K. Narita, Y. Hanzawa, *Angew. Chem. Int .Ed.*, **1998**, 37, 1696.
- ³⁸ A. Kakuuchi, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1547.
- ³⁹ Y. Hanzawa, N. Tabuchi, T. Taguchi, *TetrahedronLett.*, **1998**, 39, 6249.
- ⁴⁰ P. Wipf, W. Xu, J. Org. Chem., **1993**, 58, 5880.
- ⁴¹ M. M. Więcław, S. Stecko, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 6601.
- ⁴² S. Wan, M.E Green, J.H. Park, P.E. Floreancig, Org. Lett., **2007**, 9, 5385.
- ⁴³ Q. Xiao, P.E. Floreancing, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1139.
- ⁴⁴ M.V. DeBenedetto, M.E. Green, S. Wan, J.H. Park, P.E. Floreancig, Org. Lett., 2009, 11, 835.
- ⁴⁵ T. F. Blackburn, J. A. Labinger, J. Schwartz, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 3041.
- ⁴⁶ E. Laloe, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 31, 5587.
- ⁴⁷ D.E. Laycock, H.J. Alper, *Org. Chem.*, **1981**, 26, 289.

- ⁴⁸ M. Zablocka, B. Delest, A. Igau, A. Skowronska, J.M. Majoral, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5997.
- ⁴⁹ E. Blondiauxa, T. Cantat, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 9349. S. Das, B. Wendt, K. Mçller, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 1662.
- ⁵⁰ J.T. Spletstoser, J.M. White, A.R. Tunoori, G.I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 3408.
- ⁵¹ P. Wipf, H. Takahashi, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1996**, 2675.
- ⁵² P. Wipf, *Synthesis*, **1993**, 573.
- ⁵³ R. M. Maksymowicz, P. M. C. Roth, S. P. Fletcher, *Nat. Chem.*, **2012**, 4, 649.
- ⁵⁴ P. Wipf, S. Lim, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1993**, 32, 1068.
- ⁵⁵ E. Negishi, N. Okukado, A.O. King, D.E. Van Horn, B.I. Spiegel, J. Am. Chem. Soc., **1978**, 100, 2254.
- ⁵⁶ P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 761.
- ⁵⁷ E. Negishi, D.E. Van Hom, J. Am. Chem. Soc., **1977**, 99, 3168.
- ⁵⁸ J. Schwartz, M. J. Loots, H. Kosugi, J. Am. Chem. Soc., **1980**, 102, 1333.
- ⁵⁹ N. Okukado, D.E. Van Hom, W. E. Klima, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 19, 1027.
- ⁶⁰ J. S. Temple, M. Riediker, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1310.
- ⁶¹ a) T. Yamamoto, T. Ohno, K. Itoh, *Chem. Commun.*, **1999**, 1543. b) T. Takahashi, W.H. Suna, K. Nakajima, *Chem. Commun.*, **1999**, 1595.
- ⁶² X. Yan, C. Chen, Y. Zhou, C. Xi, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 4750.
- ⁶³ W. W. Chao, C.-C. Su, H. Peng, S. T. Chou *Phytomedicine*, **2017**, 34, 191.
- ⁶⁴ G. K. Zieliński, J. Majtczak, M. Gutowski, K. Grela, J. Org. Chem., **2018**, 83, 2542.
- ⁶⁵ C. Chatgilialoglu, B. Giese, B. Kopping., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6013.
- ⁶⁶ E. R. Fruchey, B. M. Monks, A. M. Patterson, S. P. Cook, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 4362.
- ⁶⁷ A. Krasovskiy, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3818.
- ⁶⁸ M. Ahari, A. Perez, C. Menant, J-L. Vasse, J. Szymoniak, Org. Lett., **2008**, 10, 2473.
- ⁶⁹ D. Astruc in *Organometallic Chemistry And Catalysis*, Vol.1, Springer, **2007**, 357.
- ⁷⁰ S. Harada, N. Kowase, T. Taguchi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1957.
- ⁷¹ S. Harada, N. Kowase, N. Tabuchi, T. Taguchi, Y. Dobashi, A. Dobashi, Y. Hanzawa, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 54, 753.
- ⁷² P. Bertus, V. Gandon, J. Szymoniak, *Chem Commun.*, **2000**, 709.
- ⁷³ J. Spencer, C. Jamieson, E. Talbot, *Org. Lett*, **2017**, 19, 3891.
- ⁷⁴ V. Gandon, J. Szymoniak, *Chem. Commun.*, **2002**, 12, 1308.
- ⁷⁵ C.P. Casey, N.A. Strotman, J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 1699.
- ⁷⁶ J.L. Vasse, A. Joosten, C. Denhez, J. Szymoniak, Org. Lett., 2005, 7, 4887.
- ⁷⁷ A. Joosten, E. Lambert, J.L. Vasse, J. Szymoniak, *Org. Lett*, **2010**, 12, 5138.
- ⁷⁸ S. Clergue, J.L. Vasse. *Org. Lett*, **2014**, 16, 1506.
- ⁷⁹ A. Payet, B. Blondeau, J.B. Behr, J.L. Vasse, Org Biomol Chem, **2019**, 17, 798.
- ⁸⁰ A. Djurovic, M. Vayer, Z. Li, R. Guillot, J.P. Baltaze, V. Gandon, C. Bour, Org Lett, **2019**, 21, 8132.
- ⁸¹ K. Fuji, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2037.
- ⁸² N. Dittrich, E.K. Jung, S. Davidson, D. Barker, *Tetrahedron*, **2016**, 72, 4676.
- ⁸³ P. Wipf, R. Corey, J. Stephenson, M. Walczak, Org. Lett., **2004**, 6, 3009.
- ⁸⁴ H. Li, P.J. Walsh, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 8355.
- ⁸⁵ (a) H. Yamamoto, K. Nakata, Org. Lett., **2018**, 20, 7057. (b) H. Zheng, S. Ghanbari, S. Nakamura, D. G. Hall, Angew. Chem. Int. Ed., **2012**, 51, 6187. (c) Z-P. Zhan, J. Yu, H. Liu, Y. Cui, R-F. Yang, W.Z. Yang, J-P. Li, J. Org. Chem. **2006**, 71, 8298.
- ⁸⁶ (a) P. Trillo, A. Baeza, C. Nàjera, *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 2929. (b) M-A. Beaulieu, C. Sabot, N. Achache, K.C. Guérard, S. Canesi, *Chem. Eur. J.*, 2010, 16, 11224. (c) C. Bosset, P. Angibaud, I. Stanfield, L. Meerpoel, D. Berthelot, A. Guérinot, J. Cossy, *J. Org. Chem.*, 2015, 80, 12509.
- ⁸⁷ A. Guerinot, A. Serra-Muns, C. Gnamm, C. Bensoussan, S. Reymond, J. Cossy, Org. Lett., **2010**, 12, 1808.
- ⁸⁸ (a) A. Bunrit, P. Srifa, T. Rukkijakan, C. Dahlstrand, G. Huang, S. Biswas, R.A. Watile, J.S.M Samec, ACS Catal., **2020**, 10, 1344. (b) A. Bunrit, C. Dahlstrand, S.K. Olsson, P. Srifa, G. Huang, A. Orthaber, P.J.R.

Sjöberg, S. Biswas, F. Himo, J.S.M. Samec, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 4646. (c) I. Čorić, J.H. Kim, T. Vlaar, M. Patil, W. Thiel, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 3490.

⁸⁹ (a) R.A. Watile, A. Bunrit, J. Margalef, S. Akkarasamiyo, R. Ayub, E. Lagerspets, S. Biswas, T. Repo, J.S.M. Samec, *Nature Commun.* 2019, 10, 3826. (b) L.R. Jefferies, S.P. Cook, *Org. Lett.* 2014, 16, 2026.
⁹⁰ T. Marcyk, L. Jefferies, D. AbuSalim, M. Pink, M. Baik, S. Cook, *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.*, 2019, 58, 1727.

⁹¹ I. Bennett, N. Broom, G. Bruton, S. Calvert, B. Clarke, K. Coleman, R. Edmondson, P. Edwards, D. Jones, N. Osborne, G.J. Walker, *Antibiotics*, **1991**, 44, 331.

⁹² R. Huisgen, R. Grashey, H. Gotthardt, R. Schmidt, Angew.Chem. Int. Ed. Engl., **1962**, 1, 48.

⁹³ F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. Rostovtsev, L. Noodleman, B. Sharpless, V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 210.

⁹⁴ C. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, J. Org. Chem., **2002**, 67, 3057.

⁹⁵ C. D. Smith, M. F. Greaney, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 4826.

⁹⁶ E. Rasolofonjatovo, S. Theeramunkong, A. Bouriaud, S. Kolodych, M. Chaumontet, F. Taran, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 4698.

⁹⁷ L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. Sun, I. Williams, B. Sharpless, V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15998.

⁹⁸ (a) D. A. Evans, E. Vogel, J. V. Nelson, J. Am. Chem. Soc., **1979**, *101*, 6120. (b) D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 2127. (c) H. Danda, M. M. Hansen, C. H. Heathcock, J. Org. Chem., **1990**, *55*, 173. (d) C. H. Heathcock, B. L. Finkelstein, E. T. Jarvi, P. A. Radel, C. R. Hadley, J. Org. Chem., **1988**, *53*, 1922. (e) C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, *Science of Synthesis*, **2004**, *6*, 337. (f) J. E. Wilson, A. D. Casarez, David W. C. MacMillan, J. Am. Chem. Soc., **2009**, *131*, 11332. (g) M.A. Walker, C. H. Heathcock, J. Org. Chem., **1991**, *56*, 5747.

⁹⁹ (a)T. Nakata. M.Fukui, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2219. (b) R. H. Currie, J. M. Goodman, Angew. Chem., Int.Ed., 2012, 51, 4695. (c) V. Flores-Morales, M. Fernandez-Zertuche, M. Ordonez, *Tetrahedron :Asymmetry* **2003**, *14*, 2693.

¹⁰⁰(a) S. Nahm, S.M. Weinreb, *Tetrahedron Lett*, **1981**, 22, 3815. (b) S. Balasubramaniam, I.S. Aidhen, *Synthesis* **2008**, 3707.

¹⁰¹ H. C. Brown, B. C. S. Rao, J. Am. Chem. Soc., **1956**, 78, 2582.

¹⁰² D. A. Evans, A. M. Ratz, B. E. Huff, G. S. Sheppard, J. Am. Chem. Soc., **1995**, 117, 3448.

¹⁰³ R. Volpicelli, P. Maragni, L. Cotarca, J. Foletto, F. Massaccesi, Process for preparing nebivolol. US Patent 8258323 B2 (**2012**).

¹⁰⁴ D. Männig, H. Nçth, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1985**, 24, 878.

¹⁰⁵ G. W. Kabalka, T. M. Shoup, N. M. Goudgaon, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5930.

¹⁰⁶ T. C. Morrill, C. A. D'Souza, L. Yang, A. J. Sampognaro, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2481.

¹⁰⁷ L. Zhang, Z. Zuo, X. Wan, Z. Huang, J. Am. Chem. Soc., **2014**, 136, 15501.

¹⁰⁸ A. Arase, Y. Nunokawa, Y. Masuda, M. Hoshi, J. Chem.Soc. Chem. Commun., **1991**, 205.

¹⁰⁹ I. D. Gridnev, N. Miyaura, A. Suzuki, *Organometallics*, **1993**, 12, 589.

¹¹⁰ Y. Matsumoto, M. Naito, T. Hayashi, *Organometallics*, **1992**, 11, 2732.

¹¹¹ K. Burgess, M. Jaspars, Organometallics, **1993**, 12, 4197.

¹¹² J. A. Brinkman, T. T. Nguyen, J. R. Sowa, Org. Lett., **2000**, 2, 981

¹¹³ K. N. Harrison, T. J. Marks, J. Am. Chem. Soc., **1992**, 114, 9220.

¹¹⁴ G. A. Molander, D. Pfeiffer, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 361.

¹¹⁵ X. He, J. F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc., **1996**, 118, 1696.

¹¹⁶ S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics*, **1995**, 14, 3127.

¹¹⁷ M. Hajri, C. Blondelle, A. Martinez, J.L. Vasse, J. Szymoniak, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 1029.

¹¹⁸ P. Wipf, W. Xu, *Synlett*, **1992**, 716.

¹¹⁹ B. Zheng, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5665.

¹²⁰ N. Coia, N. Mokhtari, J-L. Vasse, J. Szymoniak, Org. Lett., **2011**, 23, 6292.

¹²¹ Y. Oda, T. Sato, N. Chida, *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3, 950.

¹²² B. Wojcik, H. Adkins, J. Am. Chem. Soc., **1934**, 56, 2419.

¹²³ J. Magano, J.R. Dunetz, Org. Process Res. Dev., **2012**, 16, 1156.

Références bibliographique

- ¹²⁴ G. Pelletier, W.S. Bechara, A.B. Charette, J. Am. Chem. Soc., **2010**, 132, 12817.
- ¹²⁵ T.V.G. Nguyen, W-J. Yoo, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 452.
- ¹²⁶ S. Das, Addis, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 12186.
- ¹²⁷ A. Volkov, F. Tinnis, T. Slagbrand, I. Pershagen, H. Adolfsson, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 14508.
- ¹²⁸ Y. Motoyama, K. Mitsui, T. Ishida, T. H. Nagashima, J. Am. Chem. Soc., **2005**, 127, 13150.
- ¹²⁹ S. Hanada, E. Tsutsumi, Y. Motoyama, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 15032.
- ¹³⁰ A. Volkov, F. Tinnis, T. Slagbrand, P. Trilloa, H. Adolfsson, *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45, 6685.
- ¹³¹ A.M. Smith, R. Whyman, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 5477.

¹³² Y. Pan, Z. Luo, J. Han, X. Xu, C. Chen, H. Zhao, L. Xu,L ; Q. Fan, J. Xiaoc, *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, 361, 2301.

- ¹³³ M. Szostak, M. Spain, A.J. Eberhart, D.J. Procter, J. Am. Chem. Soc., **2014**, 136, 2268.
- ¹³⁴ D. Enders, H. J. Scherer, J. Runsink, *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 1929.
- ¹³⁵ M. Guardingo , E. Bellido, R. Miralles-Llumà, J. Faraudo, J. Sedó, S. Tatay, A. Verdaguer, F. Busqué, D. Ruiz-Molina, *Small*, **2014**, 10, 1594.
- ¹³⁶ S. Komori, Y. Yamaguchi, Y. Murakami, Y. Kataoka, Y. Ura, *ChemCatChem*, **2020**, 12, 3946.
- ¹³⁷ T. Komnenos, *Liebigs Ann. Chem.*, **1883**, 218, 145.
- ¹³⁸ C. Hui, F. Pu, J.Xu, *Chem.Eur.J.*, **2017**, 23, 4023.
- ¹³⁹ W. Zhou, Q. Xiao, Y. Chang, Q. Liu, X. Zang, M. Hu, X. Zeng, Z. Du, G. Zhong, *Heterocycl. Commun.*, **2019**, 25, 116.
- ¹⁴⁰ B. List, P. Pojarliev, H.J. Martin, Org. Lett., **2001**, *3*, 2423.
- ¹⁴¹ C. Nisinga, S. Brase, Chem. Soc. Rev., **2008**, 37, 1218.
- ¹⁴² M. Vinogradov, O. Turova, S. Zlotin, *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, 17, 3670.
- ¹⁴³ D. Enders, A. Saint-Dizier, M-I. Lannou, A. Lenzen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 29.
- ¹⁴⁴ J. Chen, S. Meng, L. Wang, H. Tang, Y. Huang, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 4184.
- ¹⁴⁵ D. Taninia, S. Scarpelli, E. Ermini, A. Capperucc, *Adv. Synth.Catal.*, **2019**, 361, 2337.
- ¹⁴⁶ (a) A. Basha, M. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett*, **1977**, 18, 4171. (b) M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.*, **1997**, 339, 517.
- ¹⁴⁷ F. Ferreira, C. Botuha, F. Chemla, A. Perez-Luna, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1162.
- ¹⁴⁸ G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 9913.
- ¹⁴⁹ D. A. Cogan, J. A. Ellman, J. Am. Chem. Soc., **1999**, 121, 268.
- ¹⁵⁰ W. Jiang, C. Chen, D. Marinkovic, J. A. Tran, C. W. Chen, L. M. Arellano, N. S. White, F. C. Tucci, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 8924.
- ¹⁵¹ K. Simons, D. Toomre, *Nat Rev Mol Cell Biol.*, **2000**, 31.
- ¹⁵² F, Geu-Flores, N, Sherden, V, Courdavault, V. Burlat, W.S. Glenn, C. Wu, E. Nims, Y. Cui, S. E. O'Connor, *Nature*, **2012**, 492, 138.
- ¹⁵³ H. Brown, T. Imai, M. Desai, B. Singaram, J. Am. Chem. Soc., **1985**, 107, 4980.
- ¹⁵⁴ N. Vignola, B. List, J. Am. Chem. Soc., **2004**, 126, 450.
- ¹⁵⁵ M. Konishi, M. Nishio, K. Saitoh, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawaguchi, Antibiot., **1989**, 42, 1749.
- ¹⁵⁶ H. Ohki, Y. Inamoto, K. Kawabata, T. Kamimura, K. Sakane, Antibiot., **1991**, 44, 546.
- ¹⁵⁷ K. Amarasinghe, J. Montgomery, J. Am. Chem. Soc., **2002**, 124, 9366.
- ¹⁵⁸ T. Nugenta, M. El-Shazly, *Adv. Synth. Catal*, **2010**, 352, 753.
- ¹⁵⁹ C. Peña, J. Gonzalez-Sabin, F. Rebolledo, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 751.
- ¹⁶⁰ S.G. Davis, D. Diez, M. El Hammouni, A.C. Garner, N.M. Garrido, M.J.C. Long, R.M. Morrison, A.D. Smith, M.J. Sweet, J.M. Withey, *Chem. Commun.*, **2003**, *19*, 2410.
- ¹⁶¹ W. Tang, S. Wu, X. Zhang, J. Am. Chem. Soc., **2003**, 125, 9570.
- ¹⁶² I. Fujimori, T. Mita, K. Maki, M. Shiro, A. Sato, S. Furusho, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16438.
- ¹⁶³ Z. Li, M. Fernandez, E.N. Jacobsen, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1611.
- ¹⁶⁴ E.B. Rowland, G.B. Rowland, E. Rivera-Otero, J.C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12084.
- ¹⁶⁵ K. Arai, S. Lucarini, M.M. Salter, K. Ohta, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 8103.

¹⁶⁶ A.M Chippindale, S.G. Davies, K. Iwamoto, R.M. Parkin, C.A.P. Smethurst, A.D. Smith, R-S. Humberto, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3253.

- ¹⁶⁷ G-L. Zhao, I. Ibrahem, P. Dziedzic, J. Sun, C. Bonneau, A. Cordova, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 10007.
- ¹⁶⁸ A. Joosten, E. Lambert, J-L. Vasse, J. Szymoniak, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 5128.
- ¹⁶⁹ B. Schmidt, M. Pohler, Org. Biomol. Chem., **2003**, 1, 2512.
- ¹⁷⁰ M. Song, J. Montgomery, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11440.
- ¹⁷¹ Y-H. Ha, S-K. Kang, Org. Lett., **2002**, 4, 1143.
- ¹⁷² R. Rieke, R. Wehmeyer, T-C. Wu, G. Ebert, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 443.
- ¹⁷³ E. Hupe, I. Marek, P. Knochel, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 2861.
- ¹⁷⁴ H.C. Aspinall, N. Greeves, C. Valla, Org. Lett., **2005**, 7, 1919.
- ¹⁷⁵ D. Kaiser, A. Bauer, M. Lemmerer, N. Maulide, *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 7899.
- ¹⁷⁶ Y-G. Suh, D-Y. Shin, J-K. Jung, S-H. Kim, Chem. Commun., **2002**, 1064.

¹⁷⁷ J-W. Jung, D-Y. Shin, S-Y. Seo, S-H. Kim, S-M. Paek, J-K. Jungb, Y-G. Suh, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 573.

- ¹⁷⁸ O. Takeshi, H. Yoko, I. Keisuke, S. Ryosuke, *Tetrahedron Letters*, **1996**, 37, 8543.
- ¹⁷⁹ S. Dasgupta, M. Nitz, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 1918.
- ¹⁸⁰ K. Shirokane, Y. Kurosaki, T. Sato, N. Chida, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 6369.
- ¹⁸¹ T. Henshall, E.W. Parnell, J. Chem. Soc, **1962**, 661.

¹⁸² D. D. Perrin, W. L. F. Armarego in *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd edn, Pergamon Press, Oxford, **1988**, 392.

- ¹⁸³ S. L. Buchwald, S. J. La Maire, R. B. Nielsen, B. T. Watson, S. M. King, *Org. Synth., Coll. Vol.IX*, **1998**, 162.
- ¹⁸⁴ E. Kenneth, A. Ranganathan, T. Zilberman, J. Coughlin, E. Bryan, F. Richard, E. Todd *Macromolecules*, **2006**, 39, 3553.
- ¹⁸⁵ W. Weisi, Z. Xiaolei, H. Xueqin, Z.Lin, Z. Hong, H. Yongzhou, Med. Chem. Commun., 2013, 4, 411.
- ¹⁸⁶ M. Greenhalgh, D. Frank, S. Thomas, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 584
- ¹⁸⁷ A. Rao, T. Chakraborty, A. Purandare, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1443.
- ¹⁸⁸ S. Hanessian, C. Couture, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 2323.
- ¹⁸⁹ Y. Chung, D. Janmanchi, H. Wu, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 2766.
- ¹⁹⁰ M. De Martino, K. Chen, P. Baran, J. Am. Chem. Soc., **2008**, 130, 11546.
- ¹⁹¹ C. Stivala, A. Zakarian, J. Am. Chem. Soc., **2011**, 133, 11936.
- ¹⁹² Z. Escobar, M. Johansson, A. Bjartell, R. Hellsten, O. Sterner, J. Org. Chem., 2014, 4, 225.
- ¹⁹³ E. Chenard, J.P. Cusson, S. Hanessian, *Canadian J. Chem.*, **2017**, 95, 1323.
- ¹⁹⁴ S. Samadi, A. Orellana, *Chem. Cat. Chem.*, **2016**, *8*, 2472.
- ¹⁹⁵ E. Chénard, J.P. Cusson, S. Hanessian, *Can. J. Chem.*, **2017**, 95, 1323.
- ¹⁹⁶ G. Mueller, J. Fleckenstein, W. Tallent, *Journal of the American Chemical Society*, **1951**, 73, 2651.
- ¹⁹⁷ W. Xudong, T. Richard, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 409.
- ¹⁹⁸ M. Neisius, B. Plietker, J. Org. Chem. **2008**, 73, 3218.
- ¹⁹⁹ M.P. Sibi, T.R. Rheault, S.V. Chandramouli, C.P. Jasperse, J. Am. Chem. Soc., **2002**, 124, 2924.
- ²⁰⁰ M.P. Sibi, L. He, Org. Lett., **2004**, *6*, 1749
- ²⁰¹ E. Barde, A. Guérinot, J. Cossy, Org. Lett., **2017**, *19*, 6068.
- ²⁰² Y. Lu, P. Schiller, *Synthesis*, **2001**, 1639.
- ²⁰³ M.K. Edmonds, F.H.M. Graichen, J. Gardiner, A.D. Abel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 885.
- ²⁰⁴ J.S. Yadav, N.R., Reddy, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3265.
- ²⁰⁵ T.K. Chakraborty, A. Ghosh, *Synlett*, **2002**, 2039.
- ²⁰⁶ M. Tredwell, J.A.R. Luft, M. Schuler, K. Tenza, K.N. Houk, V. Gouverneur, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 357.
- ²⁰⁷ E. Enholm, A. Trivellas, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1063.
- ²⁰⁸ F. Ménard, M. Lautens, Angew. Chem. Int. Ed., **2008**, 47, 2085.
- ²⁰⁹ J. González-Sabín, V. Gotor, F. Rebolledo, *Tetrahedron : Asymmetry*, **2004**, 15, 481.

Publications Personnelles

Articles :

Homoallylic amines as efficient chiral inducing framework in the conjugate addition of amides to α , β -unsaturated esters. An entry to enantio-enriched diversely substituted amines. J. Rogier, L. Anani, A. Coelho, F. Massicot, C. Machado-Rodrigues, J-B. Behr, J-L Vasse, *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18, 2632.

Convergent Evolution of Diastereomeric Mixtures of 5-Methoxypentylzirconocenes toward Trans-1,2-substituted Cyclopentanes. A. Coelho, C. Machado-Rodrigues, J-B. Behr, J-L. Vasse, *Org. Lett.*, **2021**, 23, 772.

Dual Activation of Unsaturated Amides with Schwartz's Reagent: A Diastereoselective Access to Cyclopentanols and N,O-Dimethylcyclopentylhydroxylamines. A. Coelho, M-S. Souvenir Zafindrajaona, A. Vallée, J-B. Behr, J-L. Vasse, Chem.Eur.J., **2022**, 28, e202103789.

Access to 5-bromopentanal and 6-bromohexanal derivatives via bromination / hydrolysis of C,O-bis-zirconocenes generated from unsaturated Weinreb amides. A. Coelho, J-B. Behr, J-L. Vasse, Org. Biomol. Chem., **2022**, 20, 5803.

Communications orales :

journée de communications SCF Grand Est le 7 Juillet 2022 à Besançon. Dual Activation of Unsaturated Amides with Schwartz's Reagent: A Diastereoselective Access to Cyclopentanols and N,O-Dimethylcyclopentylhydroxylamines

journée de communications SCF Champagne-Ardenne le 17 juin 2021 à Reims. Synthèse diastéréosélective de cyclopentanes 1,2 substitués

Communication par affiches :

journées de communications SCF Grand Est du 5-7 Juillet 2022 SCF à Besançon. Dual Activation of Unsaturated Amides with Schwartz's Reagent: A Diastereoselective Access to Cyclopentanols and N,O-Dimethylcyclopentylhydroxylamines

Synthèse asymétrique de structures cycliques impliquant des composés organométalliques chiraux

Ce mémoire décrit des méthodologies diastéréosélectives de construction cyclopentanes disubstitués impliquant une séquence hydrozirconation d'un alcène terminal pour la génération du pôle nucléophile suivie de l'activation d'un site électrophile lattent permettent de promouvoir la cyclisation.

La première partie du manuscrit est consacrée à une approche, combinant hydrozirconation et génération d'un carbocation, promue par du TMSOTf, réalisée à partir de 5-méthoxypentènes. Cette stratégie diastéréoconvergente a pu être menée sur des mélanges de diastéréoisomères et également être appliquée à la formation de centres quaternaires entièrement carbonés.

Le second volet de l'étude vise la mise en place d'une hydrozirconation conjointe des fragments alcène et amide d'amides de Weinreb insaturés pour accéder à un bis-zirconocène fonctionnalisable. Une première valorisation des bis-zirconocènes a consister à réaliser la bromation du motif C-zirconocène tout en préservant le zircona-aminal, qui peut être perçu comme une protection d'un aldéhyde, lequel est libéré après hydrolyse conduisant en une seule étape à une gamme 5-bromopentals et 6-bromohexanals, ces derniers pouvant aisément être transformés en cyclopentancarbaldéhydes trans-2 sustitués de manière diastéréosélective.

La dernière partie de ce travail repose sur la complémentairité réactive des deux pôles du biszirconocène, l'un nucléophile, l'autre précurseur d'un site électrophile. Cette dichotomie a été appliquée à la synthèse diastéréosélective de cyclopentanols par activation de la partie zirconaaminal par le TMSOTf, tandis que l'utilisation de BF3.OEt2 mène aux cyclopentanamines.

Ces différentes méthodologies ont été développées en version non racémique et valorisées par la synthèse de composés polycycliques et hétérocycliques.

Hydrozirconation, Formation de liaison C-C, Dédoublement cinétique, Acides de Lewis, Bis-zirconocènes.

Asymmetric synthesis of cyclic structures involving chiral organometallic compounds

This manuscript deals with the development of synthetic methods aimed at preparing disubstituted cycclopentanes involving a hydrozirconation of terminal alkene sequence to generate a nucleophilic entity followed by the activation of a lattent electrophilc site to promote the cyclisation.

The first part of the manuscript is devoted to an approach combining hydrozirconation to the TMSOTf-mediated carbocation generation, applied to 5-methoxypentenes. This diastereoconvergent strategy, could be carried out onto mixtures of diatéréomers, and also be applied to the formation of all-carbon quaternary stereocenters.

The second part of the study aims at developing a simustaneous hydrozirconation of both the alkene and amide fragments of unsaturated Weinreb amides to access a functionalizable bis-zirconocene. A first valorization of bis-zirconocene consists in performing the bromination of the C-zirconocene unit while preserving the zirconia-aminal, which can be perceived as an aldehyde, which is released after hydrolysis leading in a single step to a range of 5-bromopentals and 6-bromohexanals, the latter being easily converted into diastereoselectively substituted trans-2 cyclopentancarbaldehydes.

The last part of this work is based on the reactive complementarity of the two poles of the biszirconocene, one nucleophile, the other, precursor of an electrophilic site. This dichotomy has been applied to the diastereoselective synthesis of cyclopentanols by TMSOTf-mediated activation of the zircona-aminal part, while the use of BF₃.OEt₂ provides to cyclopentanamines.

These different methodologies have been developed in a non-racemic fashion and valorised by the synthesis of polycyclic and heterocyclic compounds.

Hydrozirconation, C-C bond forming reactions, Kinetic resolution, Lewis acid, Bis-zirconocenes.

Discipline : CHIMIE

Spécialité : Chimie Organique

Université de Reims Champagne-Ardenne

ICMR - UMR CNRS 7312

UFR des Sciences Exactes & Naturelles